

INSAC Scientific Researches in Health Sciences

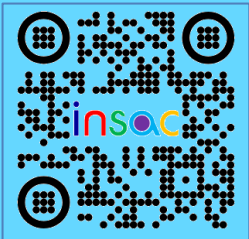
Editörler

Doç. Dr. Mehmet Dalkılıç

Doç. Dr. Oruç Ali Uğur

Yazarlar

- Chapter 1: Azimet Yalçın Buğdaycı, Ersin Güner,
- Chapter 2: Azimet Yalçın Buğdaycı,
- Chapter 3: Baran Şimşek,
- Chapter 4: Büşra Seda İmamoğlu, Şeniz Karaçay,
- Chapter 5: Esra Ercan, Hilal Şehitoğlu,
- Chapter 6: Halil Cumhuriyet Yılmaz, Mecit Yörük,
- Chapter 7: Kübra Yıldız, Kübra Gülnur Topsakal,
- Chapter 8: Kübra Kelleci, Eda Gölebatmaz,
- Chapter 9: Özgen Kılıç Erkek,
- Chapter 10: Semanur Özüdoğru,
- Chapter 11: Mehmet Özsan, Hasan Hüseyin Dönmez,
- Chapter 12: Muhammet Lütfi Selçuk,
- Chapter 13: Seher Çetinkaya Altuntaş,
- Chapter 14: Nihal Çimen



ISBN: 978-625-8261-14-1

INSAC Scientific Researches in Health Sciences



Editörler

Doç.Dr. Mehmet Dalkılıç
Doç. Dr. Oruç Ali Uğur



INSAC Scientific Researches in Health Sciences

Doç. Dr. Mehmet Dalkılıç

Doç. Dr. Oruç Ali Uğur

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Ekim 2022

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-8261-14-1

© Duvar Yayınları

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

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

Baskı ve Cilt: REPRO BİR

Repro Bir Mat Kağ. Rek. Tas. Tic. Ltd. Şti.

İvogsan 1518. Sokak 2/30 Mat-Sit iş Merkezi Ostim

Yenimahalle/Ankara

Sertifika No: 47381

INSAC Scientific Researches in Health Sciences

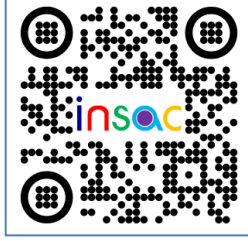
Editörler

Doç.Dr. Mehmet Dalkılıç
Doç. Dr. Oruç Ali Uğur

Yazarlar

- Chapter 1: Azimet Yalçın Buğdaycı, Ersin Güner,
- Chapter 2: Azimet Yalçın Buğdaycı,
- Chapter 3: Baran Şimşek,
- Chapter 4: Büşra Seda İmamoğlu, Şeniz Karaçay,
- Chapter 5: Esra Ercan, Hilal Şehitoğlu,
- Chapter 6: Halil Cumhur Yılmaz, Mecit Yörük,
- Chapter 7: Kübra Yıldız, Kübra Gülnur Topsakal,
- Chapter 8: Kübra Kelleci, Eda Gölebatmaz,
- Chapter 9: Özgen Kılıç Erkek,
- Chapter 10: Semanur Özüdoğru,
- Chapter 11: Mehmet Özsan, Hasan Hüseyin Dönmez,
- Chapter 12: Muhammet Lütfi Selçuk,
- Chapter 13: Seher Çetinkaya Altuntaş,
- Chapter 14: Nihal Çimen

insac



İletişim ve Çalışma Gönderim e-mail adresi:
insackongre@gmail.com

Editörün Notu

Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

Contents

Yazarlar	5
Editörün Notu	6
Contents.....	7

Chapter 0117**Parkinson Hastalığında Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları17****(Azimet Yalçın Buğdaycı, Ersin Güner)17**

1. Giriş.....	19
2. Epidemiyoloji	20
3. Etiyoloji.....	21
3.1. Genetik Faktörler	21
3.2. Çevresel Faktörler	24
4. Patofizyoloji.....	24
5. Klinik Tanı.....	27
6. Tedavi.....	28
6.1. Motor Semptomların Tedavisi	28
6.2. Motor Dışı Belirtilerin Farmakolojik Tedavisi.....	30
6.3. Devam Eden Klinik Çalışmalar	30
7. Referanslar	31

Chapter 0237**Parkinson Hastalığında Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü ve Önemi.....37****(Azimet Yalçın Buğdaycı).....37**

1. Giriş.....	39
2. Parkinson Hastalığı	39
3. Bağırsak Mikrobiyotası.....	41
4. Parkinson Hastalığı ve Bağırsak Mikrobiyotası Arasındaki İlişki.....	41
4.1. PH'de Mikrobiyal Metabolitlerin Rolü	43
4.2. PH'de Bağırsak Mikrobiyotasındaki Değişiklikler	44
5. Tartışma ve Sonuç.....	46

6. Referanslar	48
----------------------	----

Chapter 0351

Perikard Hastalıkları	51
------------------------------------	-----------

(Baran Şimşek).....	51
----------------------------	-----------

1. Giriş.....	53
---------------	----

1.1. Perikard Anatomisi.....	53
------------------------------	----

1.2. Perikardın Görevleri.....	53
--------------------------------	----

1.3. Doğumsal Perikard Defektleri	54
---	----

1.4. Perikardiyal Divertiküller	54
---------------------------------------	----

1.5. Perikardiyal Kistler	54
---------------------------------	----

2. Akut Perikardit.....	54
-------------------------	----

2.1. Epidemiyoloji.....	56
-------------------------	----

2.2. Semptomatoloji, Fizik Muayene	56
--	----

2.3. Tanı.....	56
----------------	----

2.3.1. Elektrokardiyografi	57
----------------------------------	----

2.3.2. Laboratuvar	57
--------------------------	----

2.3.3. Görüntüleme: Ekokardiyografi, Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	57
--	----

2.3.4. Tedavi	58
---------------------	----

3. Perikardial Effüzyon	58
-------------------------------	----

3.1. Semptomatoloji	59
---------------------------	----

3.2. Fizik Muayene	59
--------------------------	----

3.3. Görüntüleme ve EKG	59
-------------------------------	----

3.4. Tedavi.....	59
------------------	----

4. Perikardiyal Tamponad	60
--------------------------------	----

4.1. Klinik Bulgular	60
----------------------------	----

4.2. Tanısal Değerlendirmeler	61
-------------------------------------	----

4.3. Tedavi.....	62
------------------	----

4.3.1. Perikardiyosentez	62
--------------------------------	----

4.3.2. Subxyphoidal Perikardial Pencere Açılması.....	62
---	----

5. Konstrüktif Perikardit.....	63
--------------------------------	----

5.1. Etiyoloji	63
----------------------	----

5.2. Patofizyoloji.....	63
5.3. Klinik Bulgular	63
5.4. Tanısal Değerlendirmeler	64
5.5. Ayırıcı Tanı.....	64
5.6. Tedavi.....	65
5.6.1. Perikardiyektomi	65
6. Perikard Hastalıklarına Sebep Olan Spesifik ve Özel Durumlar	66
6.1. Human Immunodeficiency Virus (HIV)	66
6.2. Tüberküloz.....	66
6.3. Renal Hastalık	67
6.4. Dressler Sendromu	67
6.5. Radyoterapi.....	67
6.6. Malignite.....	68
7. Referanslar	68

Chapter 04 73

Sabit Fonksiyonel Apareyler ve Sınıf II Elastiklerin Karşılaştırılması ..73 (Büşra Seda İmamoğlu, Şeniz Karaçay)73

1. Giriş.....	75
2. Sabit Fonksiyonel Apareyler	76
2.1. Sabit Fonksiyonel Apareylerin Etki Mekanizması	76
3. Fonksiyonel Ortodontik Tedavi Başlama Zamanı	77
4. Sabit Fonksiyonel Apareylerin Sınıflandırılması	77
4.1. Esnek Sabit Fonksiyonel Apareyler	78
4.1.1. Jasper Jumper.....	78
4.1.2. Amoric Torsion Coil	79
4.1.3. Adjustable Bite Corrector	79
4.1.4. Scandee Tubular Jumper	79
4.1.5. Bite Fixer	79
4.1.6. Churro Jumper.....	79
4.2. Rigid Sabit Fonksiyonel Apareyler	80
4.2.1. Herbst Apareyi	80
4.2.2. Cantilevered Bite Jumper	80

4.2.3. Universal Bite Jumper	80
4.2.4. IST Apareyi.....	81
4.3. Hibrid Sabit Fonksiyonel Apareyler	81
4.3.1. Eureka Spring.....	81
4.3.2. Forsus	81
4.3.3. Twin-Force.....	82
4.3.4. Power Scope.....	83
5. Sınıf II Elastikler	83
5.1. Sınıf II Elastiklerin Dentoalveolar Etkileri.....	84
6. Sabit Fonksiyonel Apareyler Ve Sınıf II Elastiklerin Karşılaştırma Çalışmaları.....	85
7. Referanslar.....	87

Chapter 05 93

Periodontal Hastalıklarda Genomik ve Proteomik Yaklaşımlar 93

(Esra Ercan, Hilal Şehitoğlu)..... 93

1. Giriş.....	95
2. Periodontal Hastalıklarda Genetik Faktörlerin Önemi.....	96
2.1. Agresif Periodontitis ve Kalıtsallık	96
2.2. İkiz Çalışmaları	97
2.3. Periodontitisin Genetik Risk Faktörlerinin Saptanması	97
2.4. Aday Gen ilişkilendirme Çalışmaları.....	98
2.5. Periodontal hastalık ile ilişkilendirilen gen polimorfizmleri	98
3. Periodontal Hastalıklarda Omik (-omic) Yöntemler.....	99
3.1. Tükürük	99
3.2. Diş eti Oluğu Sıvısı (DOS).....	100
3.3. Diş eti Oluğu Sıvısının Kalitatif Proteomiksi	101
3.4. Diş eti Oluğu Sıvısının Kantitatif Proteomiksi	102
3.5. Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS)	103
4. Gelecek Perspektifleri	104
5. Referanslar	104

Chapter 06 111

Endokrin Bozucu Kimyasal BPA 111

(Halil Cumhuriyet, Mecit Yörük).....	111
1. Giriş.....	113
2. Endokrin Bozucu Kimyasallar.....	113
3. Bisphenol A (BPA).....	114
3.1. BPA' nın Vücuttaki Etki Yolları.....	115
3.2. BPA' nın Toksikitesi ve Hastalıklar ile ilişkisi.....	116
3.3. BPA ve Çevre.....	117
4. Sonuç.....	117
5. Referanslar.....	118
Chapter 07	121

Ortodontide Güncel Yaklaşımlar: Şeffaf Plak Tedavileri.....	121
(Kübra Yıldız, Kübra Gülnur Topsakal).....	121
1. Giriş.....	123
2. Şeffaf Plaklarla Yapılan Ortodontik Tedavinin Avantajları ve Dezavantajları.....	124
2.1. Şeffaf Plaklarla Tedavinin Avantajları (6,11).....	124
2.2. Şeffaf Plaklarla Tedavinin Dezavantajları.....	124
3. Şeffaf Plakların Tarihi.....	124
3.1. Essix Sistemleri.....	125
3.2. CAD/CAM Sistemleri.....	126
3.2.1. CAD/CAM Sistemi ile Üretilen Şeffaf Plaklarla Tedavi Aşamaları.....	126
3.2.1.1. Kayıtların Toplanması.....	126
3.2.1.2. Tedavi Planının Belirlenmesi.....	127
3.2.1.3. Şeffaf Plakların Uygulanması.....	128
4. Şeffaf Plaklarla Diş Hareketi.....	129
4.1. Paralel hareket:.....	130
4.2. Tipping hareketi:.....	130
4.3. Tork hareketi:.....	130
4.4. Rotasyon Düzeltimi:.....	130
4.5. Ekstrüzyon Hareketi:.....	131
4.6. İntrüzyon Hareketi:.....	131
5. Sonuç.....	131

6. Referanslar	131
----------------------	-----

Chapter 08 135

İmplant Edilen İşitme Cihazlarında Biyofilm Sorunu ve Biyofilm Oluşumunu Önlemeye Yönelik Mevcut Biyoteknolojik Yaklaşımlar ...135 (Kübra Kelleci, Eda Gölebatmaz)	135
1. Giriş.....	137
1.1. Yapışma ve Mikrokolonizasyon	137
1.2. Olgunlaşma	138
1.3. Dağılma ve Ayrılma	138
2. İmplant Edilen İşitme Cihazları	141
2.1. Kemik İletimli İşitme Cihazı	141
2.2. Orta Kulak İmplantı	142
2.3. Koklear İmplant	142
3. Biyofilm Yapısını Önlemede Biyoteknolojik Yaklaşımlar	144
3.1. Mevcut ve Yeni İmplant Malzemelerin Kullanımı	144
3.2. İmplant Malzemelerinin Kaplanması ve Modifiye Edilmesi	146
4. Sonuç	150
5. Referanslar	151

Chapter 09 159

Kilo İle Bazal Metabolizma Arasındaki İlişki.....	159
(Özgen Kılıç Erkek)	159
1. Çağımızın Sorunu Kilo.....	161
2. Kilo Alımında Etkili Faktörler.....	162
2.1. Günlük Gıda Alım Paterninde Oluşan Değişiklikler	162
2.2. Fiziksel Aktivite	162
3. Bazal Metabolizma Hızı.....	163
4. Obezite İle Mücadele Yöntemi Olarak Kilo Verimi	164
5. Bazal metabolizma ile kilo arasında ilişki nasıldır?	165
6. Kilo verimi ile bazal metabolizma arasında oluşan ilişki	165
7. Kilo verme hızı kilo verdikten sonra tekrar kilo almayı etkiler mi?	166
8. Kas kütlesini düzeyei BMH'yi etkiler mi?	166
9. Referanslar	167

Chapter 10	173
Childhood Cancers.....	173
(Semnur Özüdoğru)	173
1. Introduction	175
1.1. Blood Cancers (Leukemia):	176
1.2. Lymphomas:	178
1.3. Brain Tumors:	178
1.4. Neuroblastoma:	179
1.5. Retinoblastoma:	179
1.6. Wilms Tumor:	180
1.7. Bone Cancers:	180
1.8. Soft Tissue Sarcomas:	181
1.9. Rhabdomyosarcoma:	182
2. References	183
Chapter 11	187
Rejeneratif Tıpta PRP ve Kök Hücre Tedavisi.....	187
(Mehmet Özsan, Hasan Hüseyin Dönmez).....	187
1. Giriş.....	189
2. Trombositten Zengin Plazma (Platelet Rich Plazma, PRP)	190
2.1. Platelet Biyolojisi ve Fizyolojisi	191
2.2. PRP'nin Hazırlanması	192
2.3. PRP'nin Sınıflandırılması.....	194
2.4. PRP Tedavisinin Etki Mekanizmasını Özetleyecek Olursak:	195
2.5. PRP'nin Avantaj ve Dezavantajları	195
3. Kök Hücre (Stem Cell, SC)	196
3.1. Kök Hücre Tipleri	197
3.2. Kök Hücre İzolasyonu.....	198
3.3. Kök Hücrenin Klinik Uygulamaları.....	199
3.4. Kök Hücre Tedavisinin Avantajları	200
3.5. Kök Hücre Tedavisinin Dezavantajları	200
4. PRP ve SC Tedavileri Arasındaki Farklılık.....	201

5. Sonuç.....	202
6. Referanslar.....	202

Chapter 12207

Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT)	207
(Muhammet Lütü Selçuk)	207
1. Giriş.....	209
2. Mikro-BT ve BT'den Farkı	210
3. Mikro-BT'de Voksel Boyutu.....	212
4. Mikro-BT'nin Olumlu Ve Olumsuz Yönleri.....	212
4.1 Gürültü Etkisi.....	213
4.2 Artefakt Etkisi.....	213
5. Sonuç.....	213
6. Kaynaklar	214

Chapter 13217

Diyabetik Olmayan Hastada Hipoglisemiye Yaklaşım.....	217
(Seher Çetinkaya Altuntaş)	217
1. Giriş.....	219
2. Hipogliseminin Fizyopatogenezi ve Klinik Yaklaşımı.....	219
3. Hipoglisemide Laboratuvar	221
4. Hipoglisemide Tedavi	222
5. Sonuç.....	223
6. Kaynaklar	223

Chapter 14227

Adölesan İdiyopatik Skolyozda Schroth Egzersizlerinin Etkinliği: Sistemik Bir Derleme	227
(Nihal Çimen).....	227
1. Giriş.....	229
2. Metot	233
2.1. Veri Tarama Süreci ve Kriterleri	233
2.2. Uygunluk Kriterleri	234
2.3. Tedavi türleri.....	234

2.4. Karşılaştırma türleri	234
2.5. Sonuçların türü.....	235
2.6. Etik Düşünceler.....	235
2.7. Veri Çıkarma.....	235
3. Bulgular	235
4. Tartışma.....	236
5. Sonuç.....	240
6. Referanslar.....	240

insoc

Scientific Researches in Health Sciences

CHAPTER 01



Parkinson Hastalığında Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

(Azimet Yalçın Buğdaycı, Ersin Güner)

Parkinson Hastalığında Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

Azimet Yalçın Buğdaycı¹, Ersin Güner²

¹Konya Numune Hastanesi,

E-mail: azimetyalcinbugdayci@gmail.com

²Konya Numune Hastanesi,

E-mail: eczersinguner@gmail.com

1. Giriş

James Parkinson tarafından 1817 tarihli “Essay on the Shaking Palsy” yayınında tanımlanmış olan (Simon et al., 2020) Parkinson hastalığı (PH) tanı konulmadan yıllar önce başlayan, birden fazla nöroanatomik alanı etkileyen, genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanan ve çok çeşitli semptomlarla kendini gösteren yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir bozukluktur (Kalia and Lang, 2015). PH, Alzheimer hastalığından sonra en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalık (Ascherio and Schwarzschild, 2016) olup Küresel Hastalık Yüklü Çalışması, 2015'te yaklaşık 7 milyon olan PH vaka sayısının 2040'ta yaklaşık 13 milyona çıkacağını tahmin etmektedir (Jankovic and Tan, 2020).

Patolojik olarak PH, orta beyinde bulunan ve çözünmeyen α -sinüklein kümelerini içeren sitoplazmik inklüzyonlar olan Lewy cisimcikleri ile ilişkili substantia nigra pars compacta'daki (SNpc) dopaminerjik nöronların kaybı ile tanımlanır. Ancak PH, diğer beyin bölgelerinde daha yaygın bir patoloji ile karakterizedir ve dopaminerjik olmayan nöronları da içerir (Simon et al., 2020). Bazal ganglionlarda ortaya çıkan dopamin eksikliği, klasik parkinson motor semptomları ile karakterize olan hareket bozukluğuna yol açar (De Virgilio et al., 2016). Ana motor semptomları bradikinezi, rijidite ve tremor ile karakterize olan PH aynı zamanda ek motor ve motor olmayan özelliklere de sahiptir (Tysnes and Storstein, 2017). Bozulmuş koku alma, kabızlık, depresyon, gündüz aşırı uyku hali ve hızlı göz hareketi (REM) uyku davranış bozukluğu gibi motor olmayan semptomlar genellikle birincil motor semptomların başlangıcından önce PH'nin prodromal döneminde ortaya çıkar (Zeng et al., 2022). Olfaktör bozukluk ilk semptomlardan biridir ve motor semptomların başlangıcından yıllar önce PH'nin erken teşhisine izin verir (De Virgilio et al., 2016). Hastalığın ileri evrelerinde otonom disfonksiyon, ağrı ve bilişsel gerileme gibi motor olmayan ek özellikler de ortaya çıkabilir (Simon et al., 2020).

Hastalığın başlangıcı genellikle 65-70 yaşlarında olup 40 yaşından önce başlangıç popülasyona dayalı kohortlardaki vakaların %5'inden daha azında görülür (Tysnes and Storstein, 2017). Risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet ve bazı çevresel faktörleri içerir. Çoğu hastada hastalığın etiyojisi bilinmemekle birlikte farklı genetik nedenler tanımlanmıştır. Patogenetik mekanizmalar dopamin sentezi ve metabolizmasının değiştirilmesini, bağışıklık sistemi düzensizliğini, inflamasyonu ve enteral mukoza geçirgenliğindeki değişiklikleri içerir (Balestrino and Schapira, 2020). Ayrıca, kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının olası modifikasyonunun PH patogeneğinde rol oynayabileceğini, immün hücre aktivasyonunu ve merkezi sinir sisteminin nöroinflamasyonunu indükleyebileceğini düşündürmektedir (Boulos et al., 2019).

Parkinson hastalığının ilerlemesi motor özelliklerin kötüleşmesi ile karakterize edilir; ancak hastalık ilerledikçe uzun süreli semptomatik tedaviye bağlı komplikasyonlar ortaya çıkar (De Virgilio et al., 2016). PH'nin mevcut tedavisinde daha sonraki evrelerde derin beyin stimülasyonu (DBS) gibi alternatif yaklaşımlar uygun olsa da (Balestrino and Schapira, 2020) PH yönetiminin temel dayanağı dopamin konsantrasyonlarını artıran veya dopamin reseptörlerini doğrudan uyaran ilaçlarla semptomatik tedavidir (Kalia and Lang, 2015).

Küresel nüfus yaşlandıkça, PH prevalansının dramatik bir şekilde artması ve önümüzdeki yirmi yılda ikiye katlanması ve bu artışa eşlik eden daha etkili tedaviler, ilaçlar veya önlemler belirlenmediği sürece PH'nin toplumsal ve ekonomik yükünün artması beklenmektedir (Simon et al., 2020).

2. Epidemiyoloji

PH, istemli motor kontrolün ilerleyici bozulmasını içeren çok faktörlü nörodegeneratif bir hastalık olup prevalansı yaşla birlikte düzenli olarak artar (Lotankar et al., 2017). Sanayileşmiş ülkelerde, PH'nin tahmini prevalansı genel popülasyonda %0,3, 60 yaşından büyük kişilerde %1,0 ve 80 yaşından büyük kişilerde %3,0'dır; PH insidans oranlarının 100.000 kişi-yılında 8 ile 18 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Avrupa'da, PH için tahmini prevalans ve insidans oranları sırasıyla 100.000 kişi-yıl için 65 ile 12.500 arasında ve 100.000 kişi-yılı başına 5 ile 346 arasında değişmektedir (Balestrino and Schapira, 2020). Mortalite, hastalığın başlangıcından sonraki ilk on yılda artmazken daha sonrasında artar ve sonunda genel popülasyona göre iki katına çıkar (Poewe et al., 2017).

Hem insidansı hem de mortaliteyi yansıtan yaşa göre ayarlanmış PH prevalansının Afrika'da Avrupa ve Amerika'ya göre daha düşük olduğu,

Asya'daki insidansın ise Avrupa ve Amerika'dakine benzer olduğu görülmektedir (Ascherio and Schwarzschild, 2016).

İnsidans ırk, etnik köken, genotip veya çevre tarafından tanımlanan alt gruplar içinde değişiklik göstermektedir (Poewe et al., 2017); ABD'de insidans Hispanik etnik kökene sahip kişilerde en yüksek iken bunu Hispanik olmayan Beyazlar, Asyalılar ve Siyahlar izlemektedir (Kalia and Lang, 2015).

3. Etiyoloji

Tanımlanmış vakaların çoğunda PH'nin nedeni bilinmemektedir (Tysnes and Storstein, 2017). PH vakalarının çoğu muhtemelen çevresel ve genetik faktörlerin birleşik etkilerinden kaynaklanan çok faktörlü bir etiyojiye sahiptir. Genetik duyarlılık faktörleri çevresel maruziyetlerin etkilerini değiştirebilmektedir (Simon et al., 2020). Etkilenen hastaların birinci derece aile üyelerinin, genel popülasyondaki veya kontrollerdeki deneklere kıyasla hastalığı geliştirme riski 2 ila 3 kat daha fazladır (Tysnes and Storstein, 2017). PH hastalarının %15'inin aile öyküsü olmasına ve %5-10'unun Mendel kalıtlı monogenik bir formundan muzdarip olmasına rağmen, PH vakalarının çoğu, muhtemelen genetik ve çevresel risk faktörlerinin ilişkisinden kaynaklanan etiyojisi bilinmeyen sporadiktir (Deng et al., 2018).

Yaş, PH'nin gelişimi için en büyük risk faktörüdür; prevalans ve insidans, yaşla birlikte neredeyse üstel olarak artar ve 80 yaşından sonra zirve yapar (Kalia and Lang, 2015).

PH, erkekleri kadınlardan biraz daha sık etkiler (Tysnes and Storstein, 2017). Cinsiyet, erkek-kadın oranı yaklaşık 3:2 olan bir risk faktörü olarak bilinmektedir (Kalia and Lang, 2015). Kadın cinsiyet hormonlarının koruyucu etkisi, cinsiyetle ilişkili bir genetik mekanizma veya çevresel risk faktörlerine maruz kalmadaki cinsiyete özgü farklılıklar bu erkek baskınlığını açıklayabilir, ancak sağlık hizmetlerindeki eşitsizliklerin de katkıda bulunması söz konusudur (Poewe et al., 2017).

3.1. Genetik Faktörler

İlk ikiz çalışmaları ve Mendel kalıtım modeli (baskın ve çekinik) sergileyen birkaç ailenin tanımlanması, 1997'de PH ile ilgili ilk gen olan α -sinükleinin (SNCA) keşfiyle sonuçlanan PH'nin genetik nedenleri için kanıt sağlamış olup bir yıl sonra otozomal resesif PH formuna bağlı Parkin'de (PRKN) mutasyon tanımlanmıştır. Genetik tekniklerin ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları dahil olmak üzere popülasyon çalışmalarının

ilerlemesiyle birlikte 20'den fazla monogenik PH formu tanımlanmış ve 100'den fazla lokus PH için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (Jankovic and Tan, 2020).

PH'nin otozomal dominant formlarına aracılık ettiği altı gen önerilmiştir: SNCA, LRRK2, VPS35, EIF4G1, DNAJC13 ve CHCHD2. Parkin, PINK1 ve DJ-1 ise PH'nin otozomal resesif formları ile ilişkilidir. α -sinüklein proteinini kodlayan SNCA, kalıtsal PH ile ilişkilendirilen ilk gen dir. Sporadik PH'ye benzer bir başlangıç yaşına sahip olma eğiliminde olan otozomal dominant PH'nin aksine resesif kalıtsal parkinsonizm erken başlangıçla daha sık ilişkilidir. Parkinsonizm ile ilişkili ek genler arasında ATP13A2, C9ORF72, FBXO7, PLA2G6, POLG1, SCA2, SCA3, SYNJ1, RAB39B ve muhtemelen 22q11.2 mikrolelesyon sendromundan etkilenen bir veya daha fazla gen bulunur; bu genlerdeki mutasyonlara bağlı parkinsonizm oldukça nadirdir. PH'nin gelişimi için en büyük genetik risk faktörü, Gaucher hastalığında eksik olan lizozomal enzim olan β -glukoserebrosidazı kodlayan GBA'daki mutasyondur (Kalia and Lang, 2015).

Aile öyküsü PH için bir risk faktörüdür ve PH vakalarının birinci derece akrabalarındaki rölatif risk, kontrollere kıyasla yaklaşık iki ila üç kat artar. Ailesel PH formları, vakaların %5-15'ini oluşturur. PH ile bağlantılı en önemli genler Tablo 1'de özetlenmiştir (Balestrino and Schapira, 2020);

Tablo 1: PH ile ilişkili genlerin özeti
(Balestrino and Schapira, 2020'den uyarlanmıştır)
OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif; EBPH, erken başlangıçlı PH; GBPH, geç başlangıçlı PH.

Gen	Lokus adı	Protein adı	Kromozom Kalıtım	Klinikler	PH'deki frekans	Protein fonksiyonu
SNCA	PARK1/4	α -sinüklein	4q21-23	OD	EBPH	Sinaptik
PRKN	PARK2	Parkin	6q25-27	OR	EBPH, yaşa ilerleme, + distoni %1-5 (EBPH'de %44'e kadar)	Ubikuitin-ligaz
UCHL1	PARK5	UCHL-1	4p14	OD	EBPH, GBPH	Belirsiz
PINK 1	PARK6	PTEN kaynaklı varyasyonlu kinaz 1	1p35-37	OR	EBPH, yaşa ilerleme	mitokondriyal kinaz
DJ-1	PARK7	Protein DJ-1	1p36	OR	EBPH, yaşa ilerleme	Oksidatif stresin hücrel sensörü
LRRK2	PARK8	Losinden zengin tekrar içeren serin/teonin-protein kinaz 2	12p11-q13	OD	EBPH, yaşa ilerleme	Çok işlevli etki alanına bağlı
ATP13A2	PARK9	ATPaz tip 13A2	1p36	OR	Atipik parkinsonizm, Kulfor Rakeb sendromu	Lizozomal protein
PLA2G6	PARK14	A2 fosfolipaz	22q13	OR	EBPH, distoni-parkinsonizm	Bilinmeyen
FOXB7	PARK15	F-kutu protein 7	22q12-13	OR	EBPH, atipik parkinsonizm	Bilinmeyen
VPS35	PARK17	Vakuoler protein ayırma ile ilişkili protein 35	16q11	OD veya risk	GBPH	Bilinmeyen
GBA		Glukoserebrosidaz	1q21	Risk faktörü	Eken başlangıç + demans	Lizozomal protein
					%5-25 (Aşkenazi Yahudi hastalarında %10-30)	

3.2. Çevresel Faktörler

PH için diğer risk faktörleri arasında çevresel maruziyetler yer alır (Kalia and Lang, 2015). Pestisit ve ağır metal maruziyeti, kırsal yaşam, tarımsal meslek, travmatik kafa travması, melanom öyküsü, süt ürünleri tüketimi, tip 2 diyabet (antidiyabetik ilaçların kullanımıyla azaltılmış) dahil olmak üzere birçok risk faktörü tanımlanmıştır (Jankovic and Tan, 2020). Azalan bir riskle ilişkili olduğu bulunan faktörler sigara kullanımı, kahve tüketimi, nonsteroidal anti-inflamatuar (NSAI) ilaç kullanımı, kalsiyum kanal blokeri kullanımı, alkol tüketimi, daha yüksek serum üratı ve egzersizdir (Kalia and Lang, 2015; Jankovic and Tan, 2020). Sigara içme öyküsü PH riskini yaklaşık %36-%50 azaltır ve ters doz-yanıt ilişkisi vardır; kahve tüketimi için risk azalması yaklaşık %33'tür. Bu ilişkilerin arkasındaki kesin mekanizmalar bilinmemektedir; ancak sigara dumanı ve kahve muhtemelen sırasıyla nikotin ve kafein gibi nöroprotektif bileşikler içerir. Kahve ayrıca potansiyel olarak nöroprotektif polifenoller açısından da zengindir (Scheperjans et al., 2015).

Diyet faktörleri, erkeklerde kadımlardan daha sık PH riski ile ilişkilidir; bu gözlem, alta yatan hormonal ve genetik faktörler ve/veya kadımlarda PH prevalansının daha düşük olması ile açıklanabilir (Boulos et al., 2019).

Pürin metabolizmasının bir ürünü olan ürik asit, radikal süpürücü özelliklere sahip bir antioksidandır. On üç çalışmayı içeren bir meta-analiz, erken evre PH ile karşılaştırıldığında daha şiddetli hastalıkları olanlarda aynı paternle, kontrollere kıyasla PH'de serum ürik asidin daha düşük olduğunu göstermiştir (Jankovic and Tan, 2020). Ürat düzeylerini ve PH riskini ele alan çalışmalar, %33'lük bir risk azalmasıyla yüksek serum ürik asit düzeylerinin düşük serum ürik asit düzeylerine karşı koruyucu bir etkisi olduğunu göstermektedir. Ayrıca, ürat seviyeleri hastalığın ilerlemesi ile ters orantılıdır. Ürat güçlü bir antioksidan ve oksijen radikali süpürücü olduğundan, PH'ye karşı koruyucu etkisinin oksidatif stresin azalmasına dayandığı tahmin edilmektedir (Scheperjans et al., 2015).

4. Patofizyoloji

PH'nin ana patolojik özellikleri, daha sonra SNpc'nin depigmentasyonu ve Lewy cisimciklerinin varlığı ile dopaminerjik nöronların kaybıdır (Balestrino and Schapira, 2020). Dopamin, substantia nigra ile vücut hareketlerini kontrol eden diğer beyin bölgeleri arasında mesajlar ileten bir kimyasal olup insanların akıcı ve birbiri ile uyumlu hareketler yapmalarını sağlar. Dopamin üreten hücrelerin %60 ila %80 oranında kaybı yeterli miktarda dopamin üretilmemesine ve PH'nin motor belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açar (Türk Nöroloji Derneği Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu, 2014). Lewy cisimcikleri, 90'dan fazla proteinden oluşan bir hiyalin çekirdekli ve soluk bir

periferik haloya sahip intranöronal, yuvarlak, eozinofilik inklüzyonlardır; ana bileşenleri α -sinüklein ve ubiquitin'dir. Yanlış katlanma eğilimine sahip olan α -sinüklein çözünmez hale gelir ve hücre içi inklüzyonları biriktiren ve oluşturan β -tabaka bakımından zengin amiloid kümeleri oluşturur. Bu kümelenme işlemindeki ara maddeler mitokondriyal, lizozomal ve proteazomal fonksiyonu bozan, biyolojik zarlara ve hücre iskeletine zarar veren, sinaptik fonksiyonu değiştiren ve nöronal dejenerasyona neden olan toksik oligomerik ve proto-fibriler formlardır (Balestrino and Schapira, 2020). Büyük ölçüde α -sinükleinden oluşan intranöronal protein kümeleri PH'ye sahip olan tüm hastalarda bulunur. PH'nin kalıtsal formlarına yol açan α -sinükleini kodlayan gen olan SNCA'nın nokta mutasyonlarının ve çoğalmalarının varlığı α -sinükleinin PH'de kilit bir oyuncu olduğu fikrini güçlü bir şekilde desteklemektedir (Poewe et al., 2017).

Lewy patolojisinin, PH boyunca basamaklı bir modelde ilerlediği varsayılmıştır. Braak ve meslektaşları, periferik sinir sisteminden başlayan ve merkezi sinir sistemini (MSS) beyinde kaudalden rostral yönde kademeli olarak etkileyen altı aşama öne sürmüşlerdir (Kalia and Lang, 2015). Sinüklein patolojisinin periferden enterik sinir sistemi (ESS) kaudal beyin sapına ilerlemesi ve ardından rostral olarak yukarı çıkması Braak evrelemesine destek sağlayan birçok çalışmada iyi belgelenmekle birlikte tüm hastaların bu ilerlemeyi takip etmemesi Braak hipotezinin bazı bilim adamları tarafından eleştirilmesine neden olmuştur (Deng et al., 2018). Lewy patolojisinin PH'de nörodejenerasyon için biyolojik bir belirteç olduğu varsayılmaktadır. Bununla birlikte, son birkaç yıldaki önemli bulgular, PH patolojisinin, yalnızca Lewy patolojisine bağlı nörodejenerasyondan daha karmaşık olduğunu ortaya koymuştur. Lewy cisimcikleri dışındaki alternatif α -sinüklein kümelenme biçimlerinin yanı sıra α -sinüklein dışındaki proteinleri içeren inklüzyonların PH'de patolojinin önemli özellikleri olduğunu göstermektedir (Kalia and Lang, 2015).

Ne substantia nigra pigmentli dopaminerjik nöronların kaybı ne de nöronlarda α -sinüklein birikimi PH'ye özgü olmasa da, bu iki ana nöropatoloji, birlikte uygulandığında idiyopatik PH'nin kesin tanısı için spesifiktir (Poewe et al., 2017).

Oksidatif stresin PH'nin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (Ascherio and Schwarzschild, 2016). Normal beyindeki SNpc'de yüksek düzeyde bazal oksidatif stres olduğunu ve bunun PH'de arttığını destekleyen kanıtlar mevcuttur (Jenner, 2003). Oksidatif stres, PH gen mutasyonları ve aşırı ekspresyonu, α -sinüklein konformasyonel değişikliklerini ve agregasyonunu etkileyebilir (Jankovic and Tan, 2020). Oksidatif stres aynı zamanda mitokondriyal disfonksiyon, eksitotoksosite, nitrik oksit toksisitesi

ve inflamasyon gibi dejeneratif sürecin diğer bileşenleri ile yakından bağlantılıdır (Jenner, 2003).

Birkaç kanıt dizisi, mitokondriyal disfonksiyonu PH'nin patogenezinde anahtar bir unsur olarak nitelendirmiştir. Ortaya çıkan tablo, α -sinüklein agregasyonu ve mitokondriyal disfonksiyonun birbirini şiddetlendirdiği bir kısır döngüdür (Poewe et al., 2017). PH hastalarında mitokondriyal kompleks I aktivitesinin azaldığı ve deneysel PH modellerinde bunun inhibitörünün (örneğin rotenon) kullanımının mitokondriyal hasar ürettiği bulunmuştur. Benzer şekilde, Parkin, PINK1 ve DJ1 gibi belirli PH ile ilgili genlerin zararlı etkilerinin bir sonucu olarak bozulmuş mitofajiye de içeren mitokondriyal disfonksiyon özellikleri tanımlanmıştır (Jankovic and Tan, 2020).

PH patogenezinde rol oynayan bir diğer önemli mekanizma, nigrostriatal dejenerasyonun alevlenmesine kritik olarak katkıda bulunan patolojik bir rol oynayan eksitotoksistedir (Sita et al., 2016). PH'de, bazal ganglionlarda gözlenen değişmiş nörotransmisyon glutamaterjik sistemi etkiler, bu nedenle, hastalığın altında yatan nörodejeneratif sürecin ilerlemesinde olduğu kadar patogenezinde de glutamat aracılı eksitotoksistenin kritik bir rolü olduğu düşünülmektedir (Ambrosi et al., 2014).

Nöroinflamasyon, PH patolojisinde önemli bir rol oynar (Zeng et al., 2022). PH hastalarında, proinflamatuvar sitokinlerde artış ve değişen immün hücre popülasyonu dahil olmak üzere hem doğal hem de adaptif immün yanıt anormallikleri vurgulanmıştır (Jankovic and Tan, 2020). Çok sayıda ölüm sonrası, beyin görüntüleme ve sıvı biyobelirteç çalışması, nöroinflamasyonun PH'nin göze çarpan bir özelliği olduğunu göstermektedir. Belki ilk tetikleyici olmasa da, nöroinflamasyon muhtemelen patogeneze önemli bir katkıda bulunur (Poewe et al., 2017). Ayrıca, epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, anti-inflamatuvar ilaçların, özellikle de NSAİ ilaçların kullanımının PH'ye yakalanma riskini azalttığını göstermekte ve inflamasyonun alta yatan bir hastalık sürecini destekleyebileceği hipotezini desteklemektedir (De Virgilio et al., 2016).

PH'de beyin demirinde ve demir depolama proteini ferritinde değişiklikler bulunmuştur. Bazal ganglionlarda demir birikimi ve artan serbest demir konsantrasyonunun varlığı, Parkinson benzeri özelliklerin veya dopamin eksikliğinin neden olduğu parkinsonizmin ortaya çıkmasında önemli rol oynuyor gibi görünmektedir (Sian-Hülsmann et al., 2011).

Son zamanlarda, mikrobiyomun PH ve diğer nörodejeneratif hastalıkların patogenezindeki rolü artan bir ilgi görmüştür (Balestrino and Schapira, 2020). PH patogenezinde bağırsak mikrobiyota değişiklikleri anahtar rol oynamaktadır (Chen et al., 2020). PH patogenezinin bağırsaktan başlayabileceği hipotezi ortaya konmuş ve hipotezi desteklemek için biriken

kanıtlar sunulmuştur; ilk olarak, ESS'de Lewy patolojisi indüklenebilir ve vagal sinir yoluyla MSS'ye taşınabilir. İkinci olarak, bağırsak mikrobiyotasının değişen bileşimi, artan bağırsak geçirgenliği ve bağırsak iltihabı ve ayrıca sistemik iltihaplanma ile etkileşime giren faydalı ve zararlı mikrobiyal metabolitler arasında bir dengesizliğe neden olur. Aktive edilmiş inflamatuvar durum daha sonra MSS'yi etkiler ve böylelikle PH patolojisini destekler (Zeng et al., 2022).

5. Klinik Tanı

PH'nin teşhisi öykü ve muayeneye dayanır. Öykü prodromal özellikleri (örneğin, REM uyku davranış bozukluğu, hipozmi, kabızlık), karakteristik hareket güçlüğü (örneğin, titreme, sertlik, yavaşlık) ve psikolojik veya bilişsel sorunları (örneğin, bilişsel gerileme, depresyon, anksiyete) içerebilir. Muayene tipik olarak tremor, rijidite veya her ikisi ile birlikte bradikinezi gösterir (Postuma et al., 2015; Armstrong et al., 2020). PH'nin %6-25'inde yanlış teşhis gözlenmektedir. Klinik tanının doğruluğunu artırmak için güvenilir ve pratik bir referans standardına sahip olmak gerekmektedir. Dopamin taşıyıcı tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (DaT SPECT) görüntüleme, erken evre parkinsonizmlı hastalarda nigrostriatal hücre kaybını tespit etme potansiyelinde oldukça duyarlıdır (Suwijn et al., 2015). DaT SPECT, parkinsonizm varlığı belirsiz olduğunda tanının doğruluğunu artırabilir. PH, farklı prognozlara sahip birden fazla hastalık varyantına sahiptir. Yaygın malign alt tipi olan kişilerde (PH olan kişilerin %9-16'sı) belirgin erken motor ve motor olmayan semptomlar, ilaca zayıf yanıt ve daha hızlı hastalık ilerlemesi vardır. Hafif motor baskın parkinson hastalarında (hastaların %49-53'ü) gözlemlenen hafif semptomlar, dopaminerjik ilaçlara (levodopa-karbidopa, dopamin agonistleri) iyi yanıt vermektedir. PH'ye sahip olan tüm hastalar için tedavi semptomatiktir ve motor ve motor olmayan belirti ve semptomlarda iyileşmeye odaklanır. Hastalığı modifiye edici farmakolojik tedaviler henüz mevcut değildir. Dopamin bazlı tedaviler tipik olarak ilk motor semptomlara yardımcı olur. Motor olmayan semptomlar, dopaminerjik olmayan yaklaşımlar gerektirir (örneğin, psikiyatrik semptomlar için seçici serotonin geri alım inhibitörleri, biliş için kolinesteraz inhibitörleri). Kötüleşen semptomlar ve işlevsel bozulma, ilaca dirençli tremor ve diskinezi gibi komplikasyon yaşayan kişiler levodopa-karbidopa oral tedavi veya DBS ile tedavi gibi gelişmiş tedavilerden fayda görebilmektedir. Farmakolojik tedavileri tamamlamak için rehabilitasyon tedavileri ve egzersizler de fayda sağlamaktadır. Rehabilitasyon tedavisine teşhis konulur konmaz başlanması önemlidir (Armstrong and Okun, 2020).

6. Tedavi

Tedavi farmakolojik yaklaşımları (tipik olarak diğer ilaçlarla birlikte veya bunlarsız reçete edilen L-Dopa preparatları ile) ve farmakolojik olmayan yaklaşımları (egzersiz ve fiziksel aktivite, mesleki ve konuşma terapileri gibi) içerir. Alternatif olarak hastaya subtalamik çekirdeğin (STN) veya globus pallidusun (GPi) iç kısmının derin beyin stimülasyonu sunulmaktadır. DBS ve levodopa-karbidopa oral tedavi gibi yaklaşımlar, ilaca dirençli tremor ile ilacın etkisi geçtiğinde semptomları kötüleşen ve diskinezi olan bireylere yardımcı olabilir (Armstrong and Okun, 2020).

6.1. Motor Semptomların Tedavisi

PH motor semptomları için farmakolojik tedavi öncelikle dopamin bazlıdır. Levodopa (L-Dopa) preparatları (levodopa-karbidopa), dopamin agonistleri (Pramipeksol, Ropirinol, Rotigotin, Apomorfin) ve monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibitörleri (Selejilin, Rasajilin, Safiamid, Zomisamid) başlangıç tedavilerinde yararlı olabilmektedir. Belirgin tremoru olan genç bireyler için antikolinergik ajanlar yararlı olmakla beraber, özellikle bilişle ilgili ters olay potansiyeli nedeniyle dikkatli olunmalıdır (Fox et al., 2018).

Oluşan dopaminerjik açığın ilk semptomatik ve en etkili tedavisi, her zaman bir dekarboksilaz inhibitörü ile sabit kombinasyon halinde kullanılan L-Dopa'dır. L-Dopa, güçlü kanıtlar ve onlarca yıllık klinik uygulama ile desteklenen PH için altın standart tedavi olup uzun süreli kullanımı motor komplikasyonlar, özellikle diskinezi ve motor dalgalanmalar ile ilişkilidir. L-Dopa kaynaklı diskinezi, istemsiz, amaçsız, ağırlıklı olarak koreiform hareketler olarak tanımlanır ve insidansının 4 ila 6 yıllık tedaviden sonra yaklaşık %40 olduğu bildirilmiştir. L-Dopa kaynaklı diskinezi sıklıkla doruk plazma L-Dopa konsantrasyonunun zamanlarına karşılık gelir ve bireysel L-Dopa dozlarının azaltılmasıyla düzelir. L-Dopa, etki ve kısa süreli yan etki profilleri bakımından diğer tüm PH ilaçlarından (amantadin hidroklorür, antikolinergikler, dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri) monoterapi olarak daha üstündür (Turcano et al., 2018).

Oral dopamin agonistleri (ropinirol, pramipeksol) L-Dopa tedavisi kadar etkili değildir ve tedavi edilen bireylerin %40'ından fazlasının dürtü kontrol bozuklukları yaşadığı gözlemlenmiştir (kumar, kompulsif harcama, anormal cinsel ve yeme davranışları, kompulsif ilaç kullanımı, hobi vb.). Dopamin agonistlerini kullanmayı bırakan bireyler, genellikle dürtü kontrol bozuklukları nedeniyle, zamanın %15 ila %20'sinde yoksunluk belirtileri (kaygı, panik atak, sinirlilik, terleme, ağrı, uyuşturucu isteği vb.) yaşarlar. Bu nedenle, dürtü kontrol bozuklukları gibi ciddi yan etkilere rağmen bazen dopamin agonisti kesilemez (Garcia-Ruiz et al., 2014).

Dopamin agonisti olarak tedavide kullanılan apomorfın D1 ve D2 reseptörleri üzerinden hızlı etki göstermektedir. Apomorfın ilerlemiş PH ve L-Dopa ile ilişkili motor komplikasyonları olan hastalarda monoterapi veya etkili bir yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır. İlk geçiş hepatic metabolizması sebebiyle çok sınırlı oral biyoyararlanımı vardır. Bu sebeple klinik kullanım için farklı parenteral formlar hazırlanmıştır. Günümüzde infüzyonluk çözelti halinde, subkutan enjeksiyonlar yoluyla tedavide kullanılmaktadır. Apomorfın lipofilik bir molekül olmasından dolayı L-Dopa'nın aksine kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçebilmektedir. Apomorfın tedavisinde cilt reaksiyonları en ciddi yan etki olarak karşımıza çıkarak tedavi sürecini zorlaştırmaktadır. Subkutan formda yaşanan bu olumsuzluk sebebiyle diyabet insülin tedavisinde başarıyla kullanılan patch pompalar ile kliniklerde kullanım alanı bulmaktadır (Carbone et al., 2019)

PH'nin tedavisine başlarken en uygun stratejiyi seçmek için, yararları ve riskleri göz önünde bulundurmak adına hastayla ortak karar verme süreci önemlidir. L-Dopa kullanımı daha işlevsel iyileşmeler sağlar, ancak özellikle yüksek dozlarda diskinezi risklerini artırır ancak şiddetli diskineziler yaygın değildir. MAO-B inhibitörleri ve dopamin agonistleri, semptomların daha az iyileşmesiyle, ancak daha düşük diskinezi riskiyle ilişkilidir. Dopamin agonistleri, daha yüksek bir genel advers olay riski ile ilişkilidir. Sonuç olarak, parkinson hastalarının çoğu, yüksek ilaç dozlarını ve doza bağlı advers olayları sınırlarken, tamamlayıcı faydalar elde etmek için birden fazla sınıftan ilaç kullanmaktadır (Turcano et al., 2018).

Son on yılda, motor komplikasyonları yönetmek için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Ortak yaklaşım, standart L-Dopa tedavisi ile elde edilebilen striatal dopamin reseptörü stimülasyonunun süresini uzatmak olmuştur. Dopamin reseptöründeki L-Dopa etkisi, kısa plazma eliminasyon yarı ömrü ve dejenere olan dopaminergic nigrostriatal liflerin sinaptik veziküllerinde dopamin üretme ve depolama kapasitesindeki azalma ile sınırlıdır (Oertel and Schuls, 2016).

DBS ve L-Dopa-karbidopa intestinal jel ile tedavide hasta uygunluğunu belirlemek, prosedürleri gerçekleştirmek ve devam eden ilaç ve cihaz optimizasyonunu yönetmek için özel merkezlere ihtiyaç vardır. Bu yaklaşımlar, ilaca yanıt veren motor semptomları olan ancak ilaç ayarlamalarına yanıt vermeyen kapalı dönemler veya diskineziler gibi komplikasyonları olan PH hastaları için fayda sağlamaktadır. Levodopa-karbidopa enteral süspansiyonu, perkütan endoskopik transgastrik jejunostomi yoluyla bir pompa yoluyla sürekli olarak uygulanan bir levodopa jeldir ve oral dozlamaya göre daha düzenli levodopa plazma seviyesi sağlamaktadır. Pompa programlama, eğitilmiş merkezlerde yapılmalıdır. Levodopa-karbidopa enteral süspansiyonu ile tedavi, kapalı kalma sürelerini

de kısaltmaktadır. Perkütan endoskopik transgastrik jejunostomi ile tedavide cihazın yerleştirilmesi sırasında oluşabilecek komplikasyonların yanında, karın ağrısı, tüpün çıkması veya tıkanması gibi çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (Armstrong and Okun, 2020).

6.2. Motor Dışı Belirtilerin Farmakolojik Tedavisi

Günümüzde PH artık saf bir hareket bozukluğu olarak değil, çoklu sistem ve/veya çok semptomlu bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. Semptomların başlamasından yıllar önce REM uyku davranış bozukluğu, hipozmi, depresyon veya kabızlık gibi ana motor semptomlar ortaya çıkabilirken, ilerleyen dönemlerde ortostatik hipotansiyon ve bunama, daha ileriki evrelerde ise psikoz, punding ve dopaminerjik düzensizlik sendromu tüm bu motor olmayan semptomlarla birlikte ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle motor dışı semptomların tedavisi Parkinson hastaları ile aileleri için önem taşımaktadır (Oertel and Schuls, 2016).

Parkinson hastalarının rivastigmin ve donepezil gibi asetilkolinesteraz inhibitörleri ile tedavisi genel kabul görmüş ve yaygın klinik uygulamadır. Tedavi bilişsel performans ile dikkatte bir iyileşmeye yol açar, aynı zamanda halüsinasyonlar ve psikotik atakların azalması gibi nöropsikiyatrik semptomlarda da iyileşmeye yol açmaktadır (Oertel and Schuls, 2016).

Motor dışı semptomların tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar dopamin dışındaki nörotransmitterler aracılığıyla çalışır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, seçici serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri ve trisiklik antidepressanların tümü PH'de depresyon tedavisinde kullanılabilir. Parkinson hastalarının psikoz tedavisine ise antikolinerjikler, amantadin, dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri ve bazen L-Dopa gibi potansiyel olarak katkıda bulunan ilaçların kesilmesiyle başlanılabilmektedir. Psikozun devam etmesi durumunda klozapin, ketiapin ve pimavanserin seçenekleri tedavide değerlendirilebilmektedir. Kötüleşen parkinsonizm gibi advers olay riskleri nedeniyle diğer antipsikotik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Pimavanserin, seçici bir ters serotonin 5-HT_{2A} reseptör agonisti olarak PH psikozu için Dünya Sağlık Örgütü onaylı tek ilaçtır. Serotonerjik ve dopaminerjik yollar aracılığıyla etki gösteren klozapin ile yapılan randomize klinik çalışmalarda Parkinson hastalarında gözlemlenen psikozu iyileştirdiği gözlemlenmiştir (Seppi et al., 2019).

6.3. Devam Eden Klinik Çalışmalar

PH, hastalık progresyonunun farklı aşamalarında değişken şekilde ortaya çıkabilen bir dizi patofizyolojik süreçle ilişkilidir. Bu iç içe geçmiş yolların karmaşıklığı ve bunun sonucunda klinik fenotiplerdeki heterojenlik, bazı

bireyler için hedefe yönelik bir yaklaşımı ortaya çıkarmıştır. Bir bireyin belirli bir hastalığı modifiye edici yaklaşıma ne ölçüde yanıt verebileceği ve hedef katılımı yoluyla nesnel olarak ölçmeye yönelik yöntemlerdeki ilerlemeler, hastalığın ilerlemesini engellemede devrim yaratmaktadır. Bu tür teknikler, şu anda PH'nın heterojenliğinin sadece küçük bir miktarını belirleyecek olan basit genotiplemenin çok ötesine uzanmaktadır. Patolojik α -sinüklein türlerini, nöroinflamasyon, mitokondriyal ve lizozomal disfonksiyon ve hatta bir bireyin bağırsak mikrobiyomunu ölçmek için geliştirilmiş tekniklerin kullanılması, hastaların ilaca karşı vermiş olduğu yanıtın daha iyi tahmin edilmesini sağlayacaktır. Güçlü bir klinik etkinlik olasılığını doğrulayan göstergeleri hızlı ve düşük maliyet ile tespit edebilen erken aşama araştırma tasarımlarının geliştirilmesi, yeni ilaçların uzun vadeli klinikte etkinliğinin değerlendirilmesinde katkı sağlayacaktır (Vijjaratnam et al., 2021).

PH için semptomatik tedavi, esas olarak, en etkili ve en iyi tolere edilen anti-parkinson ilacı olmaya devam eden dopamin öncüsü L-Dopa'ya dayanır. L-Dopa tedavisinde hedef, ortaya çıkan ve rahatsız edici diskineziye neden olmadan etki süresini iyileştirmektir. Daha ileri aşamadaki hastalarda semptomların daha hızlı giderilmesi amacıyla daha hızlı etkili yeni dopaminerjikler ve inhale L-Dopa ile dilaltı apomorfine ilgili çalışmalar yürütülmektedir. Potansiyel olarak daha uzun etkili oral L-Dopa preparatları, dozlama sıklığını azaltmak amacıyla yeni uzatılmış salımlı levodopa-karbidopa preparatları olarak klinik geliştirme aşamasındadır. Oral formların yanında parenteral L-Dopa uygulaması üzerinde de formülasyon çalışmaları devam etmektedir. Yeni bir 5HT1A agonisti NLX-112/befiradol ve karışık 5HT1A/1B agonisti eltoprazin dahil olmak üzere presinaptik serotonin reseptörlerinin üzerinde de çalışmalar devam etmektedir. Halen klinik geliştirme aşamasında olan diğer iki umut verici ajan, pridopidin ve mesdopetam, bu serotonerjik hedefleri içerebilecek çoklu etki modlarına sahiptir (Fox and Brotchie, 2022).

7. Referanslar

- Ambrosi, G., Cerri, S., & Blandini, F. (2014). A further update on the role of excitotoxicity in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria: 1996), 121(8), 849–859. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1149-z>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 323(6), 548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>

- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet. Neurology*, 15(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- Balestrino, R., & Schapira, A. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Boulos, C., Yaghi, N., El Hayeck, R., Heraoui, G. N., & Fakhoury-Sayegh, N. (2019). Nutritional Risk Factors, Microbiota and Parkinson's Disease: What Is the Current Evidence?. *Nutrients*, 11(8), 1896. <https://doi.org/10.3390/nu11081896>
- Carbone, F., Djamshidian, A., Seppi, K., & Poewe, W. (2019). Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. *CNS drugs*, 33(9), 905–918. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00661-z>
- Chen, Z., Li, G., & Liu, J. (2020). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiology of disease*, 134, 104700. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104700>
- De Virgilio, A., Greco, A., Fabbrini, G., Inghilleri, M., Rizzo, M. I., Gallo, A., Conte, M., Rosato, C., Ciniglio Appiani, M., & de Vincentiis, M. (2016). Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmunity reviews*, 15(10), 1005–1011. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.022>
- Deng, H., Wang, P., & Jankovic, J. (2018). The genetics of Parkinson disease. *Ageing research reviews*, 42, 72–85. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.12.007>
- Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S. Y., Barton, B., de Bie, R., Seppi, K., Coelho, M., Sampaio, C., & Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee (2018). International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 33(8), 1248–1266. <https://doi.org/10.1002/mds.27372>
- Fox, S. H., & Brotchie, J. M. (2022). Special Issue on new therapeutic approaches to Parkinson disease. *Neuropharmacology*, 208, 108998. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.108998>

- Garcia-Ruiz, P. J., Martinez Castrillo, J. C., Alonso-Canovas, A., Herranz Barcnas, A., Vela, L., Sanchez Alonso, P., Mata, M., Olmedilla Gonzalez, N., & Mahillo Fernandez, I. (2014). Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 85(8), 840–844. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306787>
- Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 91(8), 795–808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
- Jenner P. (2003). Oxidative stress in Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 53 Suppl 3, S26–S38. <https://doi.org/10.1002/ana.10483>
- Kalia, LV ve Lang, AE (2015). Parkinson hastalığı. *Lancet (Londra, İngiltere)* , 386 (9996), 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Lotankar, S., Prabhavalkar, K. S., & Bhatt, L. K. (2017). Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neuroscience bulletin*, 33(5), 585–597. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0183-5>
- Oertel, W., & Schulz, J. B. (2016). Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *Journal of neurochemistry*, 139 Suppl 1, 325–337. <https://doi.org/10.1111/jnc.13750>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Scheperjans, F., Pekkonen, E., Kaakkola, S., & Auvinen, P. (2015). Linking Smoking, Coffee, Urate, and Parkinson's Disease - A Role for Gut Microbiota?. *Journal of Parkinson's disease*, 5(2), 255–262. <https://doi.org/10.3233/JPD-150557>

- Seppi, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S. H., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S., Weintraub, D., Sampaio, C., & the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee (2019). Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 34(2), 180–198. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>
- Sian-Hülsmann, J., Mandel, S., Youdim, M. B., & Riederer, P. (2011). The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 118(6), 939–957. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07132.x>
- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in geriatric medicine*, 36(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
- Sita, G., Hrelia, P., Tarozzi, A., & Morroni, F. (2016). Isothiocyanates Are Promising Compounds against Oxidative Stress, Neuroinflammation and Cell Death that May Benefit Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *International journal of molecular sciences*, 17(9), 1454. <https://doi.org/10.3390/ijms17091454>
- Suwijn, S. R., van Boheemen, C. J., de Haan, R. J., Tissingh, G., Booij, J., & de Bie, R. M. (2015). The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review. *EJNMMI research*, 5, 12. <https://doi.org/10.1186/s13550-015-0087-1>
- Turcano, P., Mielke, M. M., Bower, J. H., Parisi, J. E., Cutsforth-Gregory, J. K., Ahlskog, J. E., & Savica, R. (2018). Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: A population-based cohort study. *Neurology*, 91(24), e2238–e2243. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006643>
- Türk Nöroloji Derneği Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu (2014). Türk Nöroloji Derneği (TND) 2014 Beyin Yılı Aktiviteleri. <https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/parkinson%20hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1.pdf> adresinden 19 Eylül 2022 tarihinde alınmıştır.
- Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 124(8), 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>

Vijiaratnam, N., Simuni, T., Bandmann, O., Morris, H. R., & Foltynie, T. (2021). Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 20(7), 559–572. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00061-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00061-2)

Zeng, J., Wang, X., Pan, F., & Mao, Z. (2022). The relationship between Parkinson's disease and gastrointestinal diseases. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 955919. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.955919>

Parkinson Hastalığında Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü ve Önemi

Azimet Yalçın Buğdaycı
Konya Numune Hastanesi,
E-mail: azimetyalcinbugdayci@gmail.com

1. Giriş

Parkinson hastalığı (PH), substantia nigra pars compacta'daki (SNpc) dopaminerjik nöronların erken belirgin ölümüyle sonuçlanan nörodejeneratif bir hastalıktır. Bazal ganglionlarda ortaya çıkan dopamin eksikliği, klasik Parkinson motor semptomları ile karakterize hareket bozukluğuna yol açar. Parkinson hastalığı ayrıca, bazıları motor işlev bozukluğundan on yıldan fazla bir süre önce gelen çok sayıda motor olmayan semptomla da ilişkilidir (Kalia and Lang, 2015). Hem klinik hem de nöropatolojik kanıtlar, PH'deki nörodejeneratif değişikliklere, merkezi sinir sistemi bozukluğundan önce veya sonra gelebilecek gastrointestinal semptomların eşlik ettiğini göstermektedir (Mulak and Bonaz, 2015). Son çalışmalarda, PH'li hastalarda "mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini" yoluyla beyin aktivitesini etkileyebilecek bağırsak mikrobiyota değişiklikleri ve bağırsak metabolizması anormallığı bildirilmiştir (Shen et al., 2021). Bağırsak mikrobiyotası, nörodejeneratif hastalıkların önemli bir modülatörü olarak ortaya çıkmaktadır ve biriken kanıtlar bağırsak bakterilerini PH semptomatolojisi ve patofizyolojisi ile ilişkilendirmiştir (Romano et al., 2021). Parkinson hastalarının mikrobiyom profillerindeki bağırsak varyansları, gastrointestinal hastalık ve Parkinson özellikleri ile bağlantılı olan disbiyoz ile ilişkilidir (Yemula et al., 2021). PH'de değişen bakteriyel taksonların veya mikrobiyal metabolitlerin tanımlanması, hastalık biyobelirteçleri ve hatta ilaç hedefleri olarak hizmet edebilir ve disbiyozu düzelteren müdahaleler, genellikle güçten düşüren motor semptomların ilerlemesini yavaşlatmak veya durdurmak için güvenli ve etkili tedaviler sağlayabilir (Sampson et al., 2016).

2. Parkinson Hastalığı

PH, ilk olarak 1817'de James Parkinson tarafından "titremeli felç" olarak tanımlandı ve yaklaşık 50 yıl sonra, nörolog Jean Martin Charcot Parkinson'un keşfinin önemini fark etti ve bozukluğu "maladie de Parkinson" (Parkinson hastalığı) olarak yeniden adlandırdı (Deng et al., 2018).

PH'nin küresel olarak insidansı 10-50/100.000 kişi/yıl ve prevalansı 100-300/100.000 kişidir ve dünya nüfusunun giderek yaşlanması nedeniyle Parkinson hastalarının sayısının 2030 yılına kadar iki katına çıkması beklenmektedir (Romano et al., 2021).

PH, Alzheimer hastalığından (AH) sonra ikinci en yaygın ilerleyici nörodejeneratif hastalık olup dinlenme tremoru, kas sertliği, bradikinezi ve postural ve yürüme bozukluğu gibi klasik motor semptomlara sahiptir. Bozulmuş koku alma, kabızlık, depresyon, gündüz aşırı uyku hali ve hızlı göz hareketi uyku davranış bozukluğu gibi motor olmayan semptomlar genellikle birincil motor semptomların başlangıcından önce PH'nin prodromal döneminde ortaya çıkar (Zeng et al., 2022).

PH'nin patolojik özellikleri, beynin diğer bölümleriyle birlikte SNpc'de dopaminerjik nöronların kaybı ve esas olarak merkezi sinir sistemi (MSS) nöronlarında ve enterik sinir sistemi (ESS) gibi periferik sinir sisteminde (PSS) α -sinüklein adı verilen anormal şekilde katlanmış bir proteinden oluşan Lewy cisimciklerinin oluşumudur (Zeng et al., 2022).

PH'nin başlangıcını tetikleyen mekanizmalar belirsiz olsa da, kalsiyum homeostazı, endoplazmik retikulum stresi, mitokondriyal fonksiyonel bozukluk, oksidatif stres, eksitotoksikite ve nöroinflamasyon muhtemelen çoğu patogeneze sorumlu (Zheng et al., 2021). Aynı zamanda bozulmuş bağırsak bariyeri ve bağırsak iltihabının, PH patogenezinde yer aldığı öne sürülmüştür (Zeng et al., 2022). Artan kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının anormalliğinin ve metabolik ürünlerinin ESS'de Lewy cisimciklerinin oluşumu için tetikleyici olabileceğini göstermiştir (Shen et al., 2021).

Çevresel faktörlerin PH'nin patogeneze ve gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Son araştırmalar, bazı bileşiklerin ve besinlerin hastalık sürecini tetikleyebileceğini, bazılarının ise aslında nöroprotektif olabileceğini düşündürmektedir (Yemula et al., 2021). Ürik asit, çoklu doymamış yağ asitleri, kahve ve çayın (esas olarak erkeklerde) potansiyel koruyucu etkisine ilişkin bazı kanıtlar mevcuttur, buna karşın süt ürünlerinin, özellikle sütün, kontaminant aracılı etki yoluyla PH riskini artırması söz konusudur (Boulos et al., 2019).

Şu anda, PH tedavisine yönelik ana terapötik stratejiler, derin beyin stimülasyonu gibi farmakolojik olmayan yaklaşımların yanı sıra, dopamin öncüsü levodopa, katekol-o-metil transferaz inhibitörleri, monoamin oksidaz B inhibitörleri, antikolinerjikler ve dopamin agonistlerinin kullanımı dahil olmak üzere farmakolojik yaklaşımları içermektedir (Zheng et al., 2021). Dopamin modülatörleri PH'de birinci basamak terapötiktir; ancak tedaviler ciddi yan etkiler taşıyabilir ve çoğu zaman etkinliğini yitirebilir. İnsanlığın uzayan yaşam süresindeki başarılarının paradoksal bir sonucu olan, giderek

yaşlanan bir popülasyonda PH'nin artan yükünü ele almak için güvenli ve etkili terapötiklerin keşfine ihtiyaç vardır (Sampson et al., 2016). Son yıllarda yapılan çalışmalar fekal mikrobiyota transplantasyonunun (FMT), probiyotiklerin ve prebiyotiklerin PH'de nöroprotektif bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Zheng et al., 2021).

3. Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal sistemdeki bakteriler, arkeler, mantarlar ve virüsler dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmalardan oluşur (Zeng et al., 2022). 50'den fazla farklı filuma dağılmış 1.500'den fazla türden oluşan bağırsak mikrobiyotasında Bacteroidetes ve Firmicutes'in ardından Proteobacteria, Fusobacteria, Tenericutes, Actinobacteria ve Verrucomicrobia'nın en baskın filumlar olduğu ve insanlarda toplam mikrobiyal popülasyonun %90'ını oluşturduğu bildirilmiştir (Gomaa, 2020).

Bağırsak mikrobiyomu bağışıklık reaksiyonu, diyet lifi yıkımı, vitamin üretimi, metabolizma regülasyonu ve nörolojik fonksiyon modülasyonu dahil olmak üzere konakçı sağlığında hayati rol oynar (Zheng et al., 2021). Son zamanlarda, hem kommensal hem de patojenik organizmaları içeren enterik mikrobiyotanın bağırsak-beyin eksenini etkileşimlerindeki rolü esasen kabul edilmiştir (Mulak and Bonaz, 2015). “Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini”, bağırsak bakterilerinin beyinle iletişim kurmasını sağlayan çift yönlü bir iletişim sistemi olarak tanımlanır. Bu eksen, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi arasında ilişki kurar (Gomaa, 2020). “Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini”nin düzensizliğinin, artan α -sinüklein agregasyonu ve Lewy cisimciklerinin oluşumunun bir sonucu olarak ortaya çıkan bağırsaktan beyne ilerleyici nörodejenerasyon ile PH patogenezi doğrudan etkileyebileceği öne sürülmüştür (Lubomski et al., 2020).

4. Parkinson Hastalığı ve Bağırsak Mikrobiyotası Arasındaki İlişki

Disbiyoz olarak da adlandırılan uyumsuz ve patojenik bir profile doğru mikrobiyal bileşimde bir değişiklik, tip 1 diyabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve AH, amyotrofik lateral skleroz ve PH gibi bir dizi nörodejeneratif durum dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Yemula et al., 2021). Azaltılmış karbonhidrat fermantasyonu ve bütirik asit sentezi ve artan proteolitik fermentasyon ve zararlı amino asit metabolitlerinin üretimi ile karakterize edilen bağırsak mikrobiyotası artık PH patogenezi potansiyel bir katılımcı olarak tanınmaktadır (Sun et al., 2022). 2006 yılında Braak, PH patolojisinin bağırsaktan başlayabileceği ve daha sonra bağırsaktan beyne taşınan patolojik maddelerin olabileceği hipotezini ortaya koymuştur (Zeng et al., 2022);

nöronal α -sinüklein birikiminin, substantia nigra'nın dopaminerjik nöronlarına ilerlemeden önce vagus sinirinin dorsal motor çekirdeğini etkileyen bir kaudorostral gradyan içinde meydana geldiği öne sürülmüştür. Ancak, bazı çalışmalar kaudorostral ilerlemeyi tekrarlayamadığından bu hipotez tartışmalıdır (Lubomski et al., 2020).

Son yıllarda, PH araştırmalarının önemli bir odak noktası bağırsakla ilgili patoloji, patofizyoloji ve semptomlar olmuştur. Gastrointestinal disfonksiyon, özellikle kabızlık, Parkinson hastalarının %80'ini etkiler ve idiyopatik kabızlık, Parkinson için en güçlü risk faktörlerinden biridir. PH'de, uzamış bağırsak geçiş süresi ve kabızlık, α -sinüklein birikimi ve enterik sinir sisteminde nörodejeneratif değişiklikler ile ilişkilidir. Ayrıca, lokal inflamasyon, oksidatif stres ve artmış mukozal geçirgenlik belirtileri mevcuttur. Bu değişiklikler, bazen motor semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce, PH'nin en erken evrelerinde bulunabilir ve PH patogenezi ile ilgili çevresel faktörlerin öncelikle bağırsak yoluyla etki edebileceği hipotezini destekler (Scheperjans et al., 2015).

Bağırsak mikrobiyotasının bolluğu ve çeşitliliği, bağırsağın bütünlüğü ve kan-beyin bariyerinin tümü PH ile sıkı bir şekilde ilişkilidir ve bu dengedeki herhangi bir dalgalanma, PH gelişimini etkileyebilir (Zheng et al., 2021). Bağırsak mikroorganizmalarının düzensizliği artan bağırsak mukozal geçirgenliğine, inflamasyona, kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) bozulmuş dengesine ve/veya α -sinüklein birikimini tetikleyebilen oksidatif strese yol açabilir (Sun et al., 2022).

SCFA, bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilen sindirilemeyen karbonhidratların son ürünüdür. Parkinson hastalarında SCFA üreten bakteri ve fekal SCFA seviyeleri daha düşüktür; PH'de SCFA'nın azalması, bağırsak geçirgenliğini etkileyebilir ve PH için çevresel bir tetikleyici olabilen gastrointestinal mukusun yok edilmesi nedeniyle bakteriyel antijenlere ve endotoksine karşı lokal ve sistemik duyarlılığa yol açabilir (Sun et al., 2022).

Lipid metabolizması yolağı ile ilgili olarak lipid düzensizliği oksidatif stres ve inflamasyon reaksiyonu yoluyla PH'nin patofizyolojik süreçlerinin teşvik edilmesinde rol oynayabilir. Lipitler α -sinüklein ile etkileşime girer ve ayrıca α -sinükleinin agregasyonunu ve sinükleinopatinin transportunu etkiler. Bu nedenle, lipid metabolizmasına katılan değişmiş bağırsak mikrobiyotası da PH'nin patolojisine katkıda bulunabilir (Shen et al., 2021).

Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası, beyinde yerleşik mikroglia dahil olmak üzere beyindeki bağışıklık hücrelerinin bir aktivatörü olarak işlev görür. Aktive edilmiş mikroglia, nöroinflamasyonu indüklemek için reaktif oksijen, nitrojen türleri ve proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakabilir (Zeng et al., 2022).

Bağırsak mikrobiyotasının PH ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel rolü, mikrobiyotanın nöroinflamasyonun yanı sıra α -sinükleinopatiyi de etkileyebileceğini gösteren hayvan çalışmaları tarafından desteklenmektedir. Bu nedenle, mikrobiyota varsayılan bir terapötik hedeftir ve tanısal biyobelirteçler geliştirme potansiyeline sahiptir (Romano et al., 2021).

4.1. PH’de Mikrobiyal Metabolitlerin Rolü

Mikrobiyal metabolizmanın küçük ürünleri olan metabolitler, bağırsak mikrobiyotası ile konakçı arasındaki birincil bağlantıyı oluşturur ve konak fizyolojisi üzerinde hayati etkiler gösterir. SCFA, hidrojen (H_2) ve hidrojen sülfür (H_2S) gibi mikrobiyal metabolitler, diyet substratlarının bakteriyel metabolizmasından, safra asitleri gibi konakçı moleküllerin modifikasyonundan türetilen küçük moleküllerdir. İmmün olgunlaşma ve homeostazda, konak enerji metabolizmasında ve mukozal bütünlüğün korunmasında kritik rol oynarlar. Son zamanlarda, PH ile de ilişkili oldukları bildirilmiştir (Zheng et al., 2021).

Bağırsak sağlığının korunmasında kilit rol oynayan taksonların tükenmesinin, PH’de popülasyonlar arasında yaygın olduğu gösterilmiştir. SCFA üretimi yoluyla bağırsak bütünlüğünü ve sağlığını korumada önemli olan taksonlar PH’de tükenir ve bu, PH’de artan bağırsak ve sistemik inflamasyon kanıtı ile birlikte, bağırsıklık fonksiyonunun modülasyonunda bağırsak mikrobiyotasının önemli rolüne işaret eder (Romano et al., 2021). SCFA’lar, %95’inden fazlası asetat, propiyonat ve butirattan oluşan bağırsak mikrobiyal metabolitleridir (Zheng et al., 2021). Asetat ana SCFA’dır ve birden fazla bakteri tarafından üretilir. Üretim potansiyelinin topluluk değişimine nispeten duyarsız olduğu düşünülür, ancak diyet lifi miktarı ile değişmektedir. Propiyonat ve bütirat, daha az sayıda bakteri grubu tarafından üretilir ve seviyeleri topluluk yapısıyla değişmeye daha yatkındır. Bütirat, bağırsak bariyer fonksiyonu açısından özel bir öneme sahip olduğundan ve bütirojeneze ağırlıklı olarak PH’de daha düşük bağıl bolluğa sahip olduğu bildirilen taksonlar tarafından katkıda bulunduğu özelliklerle ilgi çekicidir. PH’de bütirojenik potansiyele sahip mikrobiyotanın yetersiz temsili, α -sinüklein agregasyonunu ve yayılmasını, bağırsak-beyin ekseninin dejenerasyonunu ve PH’nin ilerlemesini kolaylaştırabilen bağırsak sızıntısını ve pro-inflamasyonu destekleyen mekanik bir yolağı destekleyebilir (Lubomski et al., 2022). Ek olarak, bütiratın postural instabilite, yürüme bozukluğu skoru ve kabızlık şiddeti ile negatif korelasyonu olduğu bulunmuştur (Zeng et al., 2022). SCFA’lar, nöroinflamasyonu ve bağırsak geçirgenliğini düzenlemeye ve nöronal hasarı kurtarmaya yardımcı olabilecek potansiyel anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip

olmakla birlikte (Shen et al., 2021) belirsiz etkileri ve farklı türlerdeki farklı konsantrasyonları nedeniyle PH'de tartışmalı bir rol oynamaktadırlar (Zheng et al., 2021).

Hem H₂ hem de H₂S, gaz halindeki nörotransmitterlerdir ve bağırsak florası tarafından üretilebilirler. Antioksidasyon, anti-apoptoz ve anti-inflamasyon özelliğine sahiptirler; bu da onlara PH'de koruyucu ve terapötik uygulamalar için büyük potansiyel sağlar (Zheng et al., 2021).

4.2. PH'de Bağırsak Mikrobiyotasındaki Değişiklikler

Parkinson hastalarında bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler çok sayıda çalışma ile belirlenmiştir (Tablo1) (Sun et al., 2022). Çalışmalar arasında bulguların genellikle tutarsız olmasına ve hastalıkla ilişkili taksonlar üzerinde bir fikir birliği olmamasına rağmen, PH'li bireylerin kontrollere kıyasla değişmiş bir bağırsak mikrobiyotasına sahip olduğu ileri sürülmüştür. Söz konusu tutarsızlıklar, 16S rRNA-gen amplikon verilerini üretmek ve analiz etmek için kullanılan çalışma tasarımlarındaki ve yöntemlerdeki farklılıklardan ve ayrıca popülasyonlar, yaşam tarzları ve diyetler arasında bağırsak mikrobiyotasının doğal değişkenliğinden kaynaklanabilmektedir (Romano et al., 2021).

PH'li hastalarda Prevotellaceae, Faecalibacterium ve Lachnospiraceae'nin önemli derecede daha düşük bolluk seviyeleri ve Bifidobacteriaceae, Ruminococcaceae, Verrucomicrobiaceae ve Christensenellaceae'nin daha yüksek bolluk seviyeleri gözlenmiştir. Prevotellaceae ve Lachnospiraceae familyası üyelerinin yanı sıra Blautia, Roseburia ve Faecalibacterium cinslerinin tümü gastrointestinal mukus oluşumunda ve SCFA' üretiminde yer alır ve Parkinson hastalarında gastrointestinal mikroorganizmalarındaki içerikleri azalır (Sun et al., 2022). Bu bağırsak mikrobiyotasının ekolojik dengesizliği, SCFA üretim sürecinin, lipid metabolizmasının, bağışıklık düzenleyici fonksiyonun, bağırsak geçirgenliğinin vb. bozulmasına yol açabilir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının değişimi, PH patolojik sürecinin çevresel bir tetikleyicisi olarak kabul edilebilir ve PH'nin gelişimine katkıda bulunabilir (Shen et al., 2021).

Farklı bulgular, PH'nin bir bütün olarak mikrobiyomla veya belirli alt tiplerle bağlantılı olmasını engellemiş olsa da, çoğu çalışma, bağırsak mikrobiyal değişiklikleri ile hastalık şiddeti, hastalık süresi, motor semptomlar ve motor olmayan semptomlar da dahil olmak üzere PH'nin klinik özellikleri arasında ilgili korelasyonlar bildirmiştir (Zheng et al., 2021). PH'de bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler ve bunun hastalığın klinik fenotipi ile ilişkisi üzerine ilk rapor sağlıklı kontrollere kıyasla Parkinson hastalarında Prevotellaceae bakteri familyasının

bolluğunun azaldığını, tremor baskın Parkinson hastalarına kıyasla postural instabilite ve yürüme güçlüğü fenotipi olan hastalarda ise Enterobacteriaceae bolluğunun arttığını ortaya koymuştur (Mulak and Bonaz, 2015). Hastalık süresi açısından *Escherichia/Shigella*, *Lachnospiraceae* ve *Clostridium coccoides* negatif; *Lactobacillus gasseri* ve *Deferribacterales* pozitif olarak ilişkilendirilmiştir. Hastalık şiddeti açısından *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, *Enterococcus*, *Escherichia* ve *Proteus* pozitif; *Lachnospiraceae*, *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* negatif ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, *Prevotellaceae*'nin bolluğu, daha hızlı ilerleyen bir PH grubunda, stabil bir PH grubuna kıyasla daha düşük gözlenmiştir. Bilişsel bozulma açısından, *Butyrivimonas* cinsi, Mini Mental Durum Sınavı (MMSE) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) puanları ile; *Barnesiella*, MMSE puanları ile; *Alistipes* ve *Odoribacter*, MoCA puanları ile negatif ilişkilidir. Aynı zamanda, belirli fekal mikrobiyota türleri, plazmadaki proinflatuar sitokinlerle koreledir; *Bacteroides*, artan TNF-a plazma seviyeleri ile ilişkiliyken *Verrucomicrobia*, artan IFN-y plazma konsantrasyonları ile ilişkili bulunmuştur (Zheng et al., 2021).

Bazı çalışmalar, kontrol numunelerinde PH'ye kıyasla daha yüksek bir Firmicutes bolluğu bildirmiştir ve Firmicutes:Bacteroidetes oranı (F/B oranı) bağırsak sağlığını değerlendirmek için sıklıkla kullanılmıştır. Yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında genel olarak, PH ve kontrol arasında, F/B oranında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Romano et al., 2021).

Bir dizi çalışma, Parkinsonlu hastaların, sağlıklı bir popülasyona kıyasla önemli ölçüde azalmış bakteri çeşitliliğine sahip olduğunu bildirmiştir (Yemula et al., 2021). Parkinson hastalarındaki bağırsak mikrobiyotası, taksonomik çeşitlilikte, özellikle beta çeşitliliğinde ve fekal bakteri sayısında azalma ile karakterizedir. Çoğu çalışmada, alfa çeşitliliği ile ilgili bilgiler gözden kaçırılmıştır veya vakalar ve kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Boulos et al., 2019).

Tablo 1: Normal kontrollere kıyasla Parkinson hastalarında bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler (Sun et al., 2022)

Şube	Sınıf	Takım	Aile	Cins
PH'de artan bağırsak mikrobiyotası				
Actinobacteria	Actinomycetia	Bifidobacteriales Coriobacteriia	<i>Bifidobacteriaceae</i> <i>Coriobacteriales</i>	<i>Bifidobacterium</i> <i>Coriobacteriaceae</i> <i>Collinsella</i>
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	<i>Barnesiellaceae</i> <i>Odoribacteraceae</i> <i>Porphyromonadaceae</i> <i>Rikenellaceae</i>	<i>Barnesiella</i> <i>Butyricimonas</i> <i>Odoribacter</i> <i>Alistipes</i>
Firmicutes	Bacilli	Bacillales Lactobacillales	<i>Bacillaceae</i> <i>Enterococcaceae</i> <i>Lactobacillaceae</i> <i>Streptococcaceae</i>	<i>Bacillus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i>
	Clostridia	Eubacteriales	<i>Christensenellaceae</i> <i>Clostridiaceae</i> <i>Oscillospiraceae</i> <i>Ruminococcaceae</i> <i>Erysipelotrichaceae</i>	<i>Hungatella</i> <i>Anaerotruncus</i> <i>Hydrogenoanaerobacterium</i> <i>Allobaculum</i> <i>Erysipelatoclostridium</i>
	Erysipelotrichia	Erysipelotrichales	<i>Veillonellaceae</i> <i>Acidaminococcaceae</i>	<i>Megasphaera</i> <i>Acidaminococcus</i>
	Negativicutes	Veillonellales	<i>Burkholderiaceae</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Ralstonia</i> <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia</i> <i>Acinetobacter</i>
Proteobacteria	Betaproteobacteria	Burkholderiales	<i>Moraxellaceae</i> <i>Akkermansiaceae</i> <i>Verrucomicrobiaceae</i>	<i>Acinetobacter</i> <i>Akkermansia</i>
	Gammaproteobacteria	Enterobacteriales		
Verrucomicrobia	Verrucomicrobiae	Moraxellales Verrucomicrobiales		
PH'de azalmış bağırsak mikrobiyotası				
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	<i>Prevotellaceae</i>	<i>Prevotella</i>
Firmicutes	Clostridia	Eubacteriales	<i>Clostridiaceae</i> <i>Eubacteriaceae</i> <i>Lachnospiraceae</i> <i>Oscillospiraceae</i> <i>Peptostreptococcaceae</i> <i>Pasteurellaceae</i>	<i>Clostridium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Blautia</i> <i>Dorea</i> <i>Roseburia</i> <i>Coproccoccus</i> <i>Fusicatenibacter</i> <i>Lachnospira</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Terrisporobacter</i> <i>Haemophilus</i>
Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Pasteurellales		

5. Tartışma ve Sonuç

“Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini” düzensizliğinin, PH patogenezinin önemli ölçüde katkıda bulunması söz konusudur (Mulak and Bonaz, 2015). Ancak, mikrobiyal değişikliklerin PH patolojisini indükleyebileceği veya ilerletebileceği mekanizmalar henüz tam olarak açıklanmamıştır (Zheng et al., 2021). Bununla birlikte, ülkeler arasında sağlıklı bireylerde bile bağırsak mikrobiyotasının farklı olması, dünyada PH'da yaygın olarak değişen

bağırsak bakterilerini tanımlamayı zorlaştırmaktadır (Hirayama and Ohno, 2021).

PH'nin altında yatan oldukça karmaşık patojenik mekanizmalar, çoklu genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen çok faktörlü değişikliklere atfedilebilir (Zheng et al., 2021). Genel olarak bağırsak mikrobiyomunun bir değişikliği olarak tanımlanan bağırsak disbiyozu, bir dizi inflamatuvar kaynaklı hastalık ile ilişkilendirilmiştir (Yemula et al., 2021) ve PH patogenezinde katkıda bulunan SCFA üreten sürecin, lipit metabolizmasının, immün düzenleyici fonksiyonun ve bağırsak geçirgenliğinin bozulmasına yol açabilir. Ayrıca birkaç bağırsak mikrobiyotasının hastalık süresi, motor semptom şiddeti ve motor olmayan semptomlar dahil olmak üzere PH'nin klinik özellikleri ile korele olduğu bulunmuştur (Shen et al., 2021).

PH'de tedavi farmakolojik yaklaşımları (tipik olarak diğer ilaçlarla birlikte veya bunlarsız reçete edilen levodopa preparatları ile) ve farmakolojik olmayan yaklaşımları (egzersiz ve fiziksel, mesleki ve konuşma terapileri gibi) içerir. Derin beyin stimülasyonu ve levodopa-karbidopa enteral süspansiyonu ile tedavi gibi yaklaşımlar, ilaca dirençli tremor, ilacın etkisi geçtiğinde semptomları kötüleşen ve diskinezi olan bireylere yardımcı olabilir (Armstrong and Okun, 2020). Bağırsak disbiyozu, bağırsak geçirgenliği ve nörolojik işlev bozukluğu arasındaki yakın ilişki, bağırsak mikrobiyota modifikasyonunun PH'de umut verici bir terapötik seçenek sağlayabileceğini düşündürmektedir (Mulak and Bonaz, 2015). Probiyotikler, prebiyotikler ve/veya sinbiyotikler, mikrobiyal kompozisyonları değiştirerek ve nöroinflamasyonu hafifleterek nörodejeneratif süreçlerin seyrini etkileyebilir (Zheng et al., 2021). Parkinson hastalarında Faecalibacterium ve Roseberia gibi bazı probiyotiklerde azalma; Akkermansia, Bifidobacteria ve Lactobacillus düzeylerinde ise artış söz konusudur. Ayrıca Prevotellaceae bolluğu yüksek olan kişilerin PH'ye sahip olma olasılığı çok düşüktür. Dolayısıyla bu azaltılmış probiyotikleri desteklemek PH tedavisine yardımcı olabilir (Sun et al., 2022). Ayrıca, kanıtlar belirli mikrobiyotanın, yani Lactobacillus ve Enterococcus faecalis'in, artan tirozin dekarboksilaz gen ekspresyonu yoluyla Levodopa metabolizmasını etkileyebileceğini ve Levodopa etkinliğini artırmak için terapötik bir hedef olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (Lubomski et al., 2022). Aynı zamanda FMT, PH tedavisinde olumlu bir rol oynar ve Parkinson hastalarının bağırsak mikrobiyotasını yeniden yapılandırma ve motor ve motor olmayan semptomlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir (Sun et al., 2022). Bu nedenlerden dolayı, mikrobiyotaya yönelik tedaviyi içeren diyet müdahalelerinin geleneksel tedavilerle birleştirilmesi PH tedavilerine yeni bir ışık tutabilir (Zheng et al., 2021).

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde bağırsak mikrobiyotasının PH gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkisini değerlendirmeye ve PH tedavisinde bağırsak mikrobiyota modülasyonunun alternatif bir tedavi olarak tercih edilmesini desteklemeye yönelik daha kapsamlı insan ve hayvan çalışmalarına gereksinim duyulduğu görülmektedir.

6. Referanslar

- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 323(6), 548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Boulos, C., Yaghi, N., El Hayeck, R., Heraoui, G. N., & Fakhoury-Sayegh, N. (2019). Nutritional Risk Factors, Microbiota and Parkinson's Disease: What Is the Current Evidence?. *Nutrients*, 11(8), 1896. <https://doi.org/10.3390/nu11081896>
- Deng, H., Wang, P., & Jankovic, J. (2018). The genetics of Parkinson disease. *Ageing research reviews*, 42, 72–85. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.12.007>
- Gomaa E. Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek*, 113(12), 2019–2040. <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
- Hirayama, M., & Ohno, K. (2021). Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Annals of nutrition & metabolism*, 77 Suppl 2, 28–35. <https://doi.org/10.1159/000518147>
- Kalia, LV ve Lang, AE (2015). Parkinson hastalığı. *Lancet (Londra, İngiltere)* , 386 (9996), 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Lubomski, M., Tan, A. H., Lim, S. Y., Holmes, A. J., Davis, R. L., & Sue, C. M. (2020). Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome. *Journal of neurology*, 267(9), 2507–2523. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09320-1>
- Lubomski, M., Xu, X., Holmes, A. J., Muller, S., Yang, J., Davis, R. L., & Sue, C. M. (2022). The Gut Microbiome in Parkinson's Disease: A Longitudinal Study of the Impacts on Disease Progression and the Use of Device-Assisted Therapies. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 875261. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.875261>
- Mulak, A., & Bonaz, B. (2015). Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World journal of gastroenterology*, 21(37), 10609–10620. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10609>

- Romano, S., Savva, G. M., Bedarf, J. R., Charles, I. G., Hildebrand, F., & Narbad, A. (2021). Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *NPJ Parkinson's disease*, 7(1), 27. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00156-z>
- Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., Challis, C., Schretter, C. E., Rocha, S., Gradinaru, V., Chesselet, M. F., Keshavarzian, A., Shannon, K. M., Krajmalnik-Brown, R., Wittung-Stafshede, P., Knight, R., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469–1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>
- Scheperjans, F., Pekkonen, E., Kaakkola, S., & Auvinen, P. (2015). Linking Smoking, Coffee, Urate, and Parkinson's Disease - A Role for Gut Microbiota?. *Journal of Parkinson's disease*, 5(2), 255–262. <https://doi.org/10.3233/JPD-150557>
- Shen, T., Yue, Y., He, T., Huang, C., Qu, B., Lv, W., & Lai, H. Y. (2021). The Association Between the Gut Microbiota and Parkinson's Disease, a Meta-Analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 636545. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.636545>
- Sun, X., Xue, L., Wang, Z., & Xie, A. (2022). Update to the Treatment of Parkinson's Disease Based on the Gut-Brain Axis Mechanism. *Frontiers in neuroscience*, 16, 878239. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.878239>
- Yemula, N., Dietrich, C., Dostal, V., & Hornberger, M. (2021). Parkinson's Disease and the Gut: Symptoms, Nutrition, and Microbiota. *Journal of Parkinson's disease*, 11(4), 1491–1505. <https://doi.org/10.3233/JPD-212707>
- Zeng, J., Wang, X., Pan, F., & Mao, Z. (2022). The relationship between Parkinson's disease and gastrointestinal diseases. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 955919. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.955919>
- Zheng, S. Y., Li, H. X., Xu, R. C., Miao, W. T., Dai, M. Y., Ding, S. T., & Liu, H. D. (2021). Potential roles of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease. *Ageing research reviews*, 69, 101347. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101347>

insoc

Scientific Researches in Health Sciences

CHAPTER 03



Perikard Hastalıkları

(Baran Şimşek)

Perikard Hastalıkları

Dr. Baran Şimşek

Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanı

Medicana International İstanbul Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,

E-mail: simsekbaran@yahoo.com

1. Giriş

1.1. Perikard Anatomisi

Perikard, iki tabakadan oluşan ve kalbi çepeçevre saran bir kesedir. Parietal perikard olarak bilinen dış tabakası 2 mm kalınlığında olup kollajen ve elastinden oluşan ve aselüler bir yapıya sahiptir; iç tabakası olarak adlandırılan visceral perikard ise mezotelial hücreler, kollajen ve elastinden oluşur. Bu iki tabaka arasında kalan boşluk ise perikardiyal boşluk olarak bilinir ve normalde 15-50 ml seröz vasıfta sıvı içerir. Bu sıvı, kardiyak kontraksiyonlar sırasında kayganlığı sağlayarak perikardiyal tabakaların birbiri üzerinde kolayca hareket etmesini sağlar.

Perikard içi basınç, solunumla birlikte değişmekle beraber -5 ile +5 cm H₂O aralığında değişiklik gösterir.

Visceral perikard, parietal perikard ile devamlılık göstererek perikardial sinüsleri oluşturur. Seroza tabakasının ascenden aortanın posterioruna doğru olan uzantısı transverse sinüsü oluştururken, sol atrium posterioruna doğru olan uzantısı ise oblik sinüsü meydana getirir. Sol atrium, ekstra perikardialdir. Parietal perikardın diaphragma ve sternumla yakın komşuluğu mevcuttur. Visceral perikardın hemen altında epikardial yağ doku bulunur. Epikardial yağ doku, atrioventriküler, interventriküler oluklar ve sağ ventrikül boyunca kalbi çepeçevre sarar ve koroner arter, ven ve sinirleri barındırır.

1.2. Perikardın Görevleri

Temel görevleri arasında kalbi pozisyonel olarak sabitlemek ve aşırı hareketlerden korumak, hidrostatik güç dağılımının düzenlenmesi, enfeksiyonlara karşı mekanik bir bariyer oluşturmak, kalp ve çevre dokular arasında kayganlığı sağlamak, içerdiği mekanoreseptör ve kemoreseptörler sayesinde prostaglandin ve prostasiklin salgılamak ve özellikle ileri düzeyde akut aort ve mitral kapak yetmezliklerinde kalbin akut distansiyonu ve dilatasyonunu önlemek yer alır.

Perikard tutulumları izole viral perikardit, miyokardial tutulumu sekonder perikardit yada sistemik lupus eritematozus veya hipotiroidi gibi sistemik hastalıkların seyri sırasında karşımıza çıkabilir¹.

1.3. Doğumsal Perikard Defektleri

En sık karşımıza çıkan perikardiyal defektler, parsiyel olanlardır ve sol pariyetal perikardın yokluğu şeklindedir. Perikardın unilateral total yokluğu 14.000 canlı doğumda 1 görülmektedir. Kadın/ erkek oranı 3:1'dir. İntrauterin hayatın 5. haftası itibarı ile transverse septum ve pleuro-perikardiyal membrandan gelişim kusurlarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

1.4. Perikardiyal Divertiküller

Perikard kesesinin büyük damar komşuluklarına lokalize protrüzyonlarıdır. Büyük çoğunluğu doğumsaldır. Edinsel olanlar, sıklıkla efüzyonlu perikarditlerden sonra ortaya çıkabilir. Komşu anatomik yapılara bası yapmadıkları sürece asemptomatik seyrederler.

1.5. Perikardiyal Kistler

In-utero gelişim defektlerinden yada Echinococcus enfestasyonlarına sekonder oluşabilirler. Divertiküllere oranla daha sık görülürler. Benign karakterdedirler. Mezodermal, bronşiyal, teratomatöz veya lenfanjiyomatöz karakterde olabilirler. En sık sağ kosto-frenik açı yerleşimlidirler. İleri derecede büyük ve çevre anatomik yapılara bası yapanlar semptomatik seyredebilirken, çoğunlukla asemptomatiktirler.

2. Akut Perikardit

Akut perikardit, en az 2 hafta süreyle devam eden pleuretik tarzda göğüs ağrısının eşlik ettiği perikard inflamasyonudur². Etiyolojide ön planda viral ve bakteriyel enfeksiyonlar suçlansa da, tanısal testlerin sonuç verimlilikleri düşük olduğu için en sık idyopatik olduğu kabul edilir. Perikard hastalıklarına sebep olan etyolojik sebepler tablo-1'de sunulmuştur.

Tablo-1: Perikard hastalıkları ve etyolojik nedenleri

İdiopatik	
Enfeksiyon	-Viral (echovirus, coxsackievirus, adenovirus, cytomegalovirus, hepatit B, enfeksiyözis mononükleozis, Human Immunodeficiency Virus) -Bakteriyel (pneumococcus, staphylococcus, streptococcus, mycoplasma spp) -Mycobakterium tuberculosis, mycobacterium avium-intracellulare -Fungal (histoplasmosis, coccidiomycosis) -Protozoal
İnflamatuar	-Konnektif bağ doku hastalıkları (Sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, skleroderma, dermatomyozitis, Sjögren sendromu) -İlaça bağlı (Prokainamid, hidralazin, izoniazid, siklosporin) -İnflamatuar barsak hastalıkları -Sarkoidozis, Churg-Strauss hastalığı, Erdheim-Chester hastalığı -Poliarteritis nodosa, temporal arteritis -Dressler sendromu
Kanser	-Primer (mezotelyoma, fibrosarkoma, lipoma) -Sekonder (meme ve akciğer kanser metastazı, lenfoma, Kaposi sarkomu)
Kardiyak cerrahi veya ortotopik kalp nakli sonrası	Hemoperikardium, travma, miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül serbest duvar rüptürü, perkütan koroner girişimlere ikincil, implantable defibrilatör ve pace maker takılması, aritmi tedavisi için yapılan ablasyon işlemleri
Konjenital	-Konjenital perikard yokluğu veya defektleri -Perikard kistleri -Perikard divertikülleri
Diğer	-Stress kardiyomyopati (Takot-subo kardiyomyopatisi) -Radyoterapi sonrası -Kolesterol perikardit (gold-paint perikardit) -Kronik böbrek yetmezliği ve dializ ilişkili -Amiloidozis -Pnömooperikardium -Hipotiroidizm ve hipertiroidizm

2.1. Epidemiyoloji

Akut perikardit insidansı, otopsi serilerinde %1 olarak bildirilmiştir³. Acil servislere iskemik olmayan göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların %5'inde perikardit tespit edilmektedir. Enfeksiyöz sebepler, özellikle gelişmekte olan ülkelerde prevalansı demografik olarak etkilemektedir⁴.

Klinik bulgu ve semptomlar, perikard inflamasyonu nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Akut perikardit vakalarının büyük çoğunluğu non-komplike olmakla birlikte, masif perikardiyal effüzyonun eşlik ettiği yada sol ventrikül disfonksiyonu gelişmiş olan vakalar komplike olarak kabul edilirler.

2.2. Semptomatoloji, Fizik Muayene

Akut perikarditin tipik semptomu, pleuretik tarzda göğüs ağrısıdır. Retrosternal lokalizasyonludur ve m. trapezius'a uzanım gösterir. İspirasyon ve öne doğru eğilme hareketi ile bu ağrı artış gösterirken, ayağa kalkmakla ağrı azalır. Bu manevralar, akut perikardite bağlı göğüs ağrısını plörezi yada myokard infarktüsüne bağlı olan göğüs ağrısından ayırt etmekte en önemli yardımcılardır. Oskültasyonda duyulan sürtünme sesi, kar üzerinde yürüdüğünüzde ortaya çıkan çıtırtı sesi ile benzetilir. Sürtünme sesi sistolde, erken diastolde yada atrial kontraksiyon sırasında duyulabilir ve solunumdan bağımsızdır. Tüm kardiyak boşluklarda duyulabilmekle birlikte en iyi duyulduğu bölge, hasta sol yanına doğru yatmışken sternum alt ucu ile kardiyak apex arasındadır.

2.3. Tanı

Tanı, aşağıda sıralanmış olan 4 bulgudan en az 2 tanesinin var olması ile koyulur.

- Tipik pleuretik göğüs ağrısı
- Perikardiyal sürtünme sesi
- Perikardit ile uyumlu EKG değişikliklerinin bulunması
- Yeni oluşmuş yada artış eğiliminde perikardiyal effüzyon varlığı

Bu bulgulara eşlik eden serum high-sensitif C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyinde ve eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış mevcudiyeti tanıyı destekleyen laboratuvar testleridir⁵.

2.3.1. Elektrokardiyografi

Akut perikardit tanısında en önemli tanısal testtir. Diffüz ST-segment elevasyonu, en tipik bulgusudur. Akut perikarditteki EKG değişiklikleri 4 evreden oluşmaktadır. İlk evrede tipik göğüs ağrısı başladıktan birkaç saat sonra ortaya çıkan ve günlerce devam edebilen, aVR ve V₁ haricindeki tüm derivasyonlarda diffüz ST-segment elevasyonu görülür. İkinci evrede ST-segment izoelektrik hatta geri döner. Üçüncü evrede T-dalga negatifliği ortaya çıkar ve aylarca devam edebilir. Dördüncü ve son evrede EKG normale döner. Akut perikardit geçiren hastaların sadece %50'si yukarıda tarif edilen dört evredeki değişiklikleri de gösterirler.

2.3.2. Laboratuvar

Beyaz küre sayısında ve ESH'de artış görülür. Hastaların %75'inde hs-CRP düzeyleri yüksektir ve yaklaşık 1 haftalık bir süre içerisinde normal seviyesine geri döner; ancak nadir vakalarda hs-CRP düzeyleri 4 hafta ve daha uzun sürelerde normale dönebilir. Günlük hs-CRP ölçümleriyle hastalığın seyri takip altına alınabilir.

Vakaların %15'inde myokardium tutulumuna ikincil olarak troponin düzeyleri yükselir. Bu hasta grubunda myokardial infarktüs mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmeli ve ekarte edilmelidir.

2.3.3. Görüntüleme: Ekokardiyografi, Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Akut perikardit düşünülen tüm hastalarda ilk değerlendirme mutlaka transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile yapılmalıdır. Hastaların büyük çoğunluğunda normal sınırlarda TTE bulgular görülür ve yaklaşık %60 hastada perikardiyal effüzyon görülmez; ancak perikardiyal effüzyonun görülmesi tanıyı kuvvetli olarak destekler⁶. Nadiren, perikardiyal effüzyon miktarı fazladır ve hastayı perikardiyal tamponad kliniğine götürebilir. Akut perikarditte yaklaşık %5 oranında hasta grubunda kalpte duvar hareket bozukluğu görülebilir.

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri, komplike olmamış hasta gruplarında ve nadiren tercih edilirler. Bilgisayarlı tomografik değerlendirmede perikardiyal effüzyon ve kalınlaşmış perikard görüntüsü tespit edilebilir.

Benzer şekilde, manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile de perikardiyal effüzyon varlığı tespit edilebilir. Ayrıca, hastada miyokardit gelişmişse kardiyak ödem ve duvar hareket kusurları da tespit edilebilir.

2.3.4. Tedavi

Akut perikardit, hastaların %70-%90'ında genellikle komplike olmaz ve kendisini sınırlar. Bu hasta grubunda eğer perikardial effüzyon yoksa, hastalar ayaktan tedavi edilebilirler. Orta ve ileri düzey perikardial effüzyon varlığı, 38° ve üzerinde ateş, immüsupresyon, myokardit varlığında mutlaka hastanede yatarak tedavi edilmelidir.

İdyopatik perikarditlerde ilk tedavi ajanı nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardır. 600-800 mg İbuprofen'in günde 3 kez olmak üzere 10-14 gün süreyle kullanılmalıdır.

Kolşisin, tek başına veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Kombine kullanıldığında rekürrensi azalttığı bilinmektedir. Vücut ağırlığı 70 kg'a kadar olan hastalarda Kolşisin dozu, günde 0.5 mg'dır. Vücut ağırlığı 70 kg'ın üzerinde olan hastalarda ise günlük doz 1 gr'dır ve 2 eşit doz halinde verilir. Kolşisin tedavisi toplamda 3 aya tamamlanmalıdır⁷. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara yeterli yanıt alınamayan hastalarda 0.2-0.5 mg/kg/gün prednisone tedaviye eklenmeli ve 2-4 haftaya tamamlanmalıdır.

Perikardit, %15-30 oranda tekrar edebilir. İlk atak esnasındaki tedavisi tam olarak tamamlanmayan hastalar ve kadın cinsiyet artmış rekürrens riskine sahiptir⁸. Rekürrent perikardit tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve kolşisin, 6-12 ay süre ile verilmelidir. Bu tedaviye yanıt alınamayan hastalarda yüksek doz kortikosteroid tedavisi verilmelidir. Kortikosteroidin de etki etmediği hastalarda azathioprine ve siklofosamid kullanılır. Medikal tedaviye hiçbir şekilde yanıt alınamayan hastalarda perikardiectomi yapılmalıdır⁹.

3. Perikardial Effüzyon

İdyopatik, viral, bakteriyel, neoplastik, otoimmün yada cerrahi sonrası perikardı etkileyen herhangi bir inflamasyon, perikardial effüzyona sebep olabilir. Effüzyon transuda yada eksuda, hemoperikardium, şiloperikardium veya piyoperikardium vafında olabilir. Üremik hastalarda inflamasyon olmaksızın perikardial effüzyon oluşabilir. Myokard infarktüsü, serbest duvar rüptürü ve aort diseksiyonu sonrasında hemoperikardium görülebilir. Perikardiyal effüzyon, son evre renal hastalık, hipotiroidizm ve neoplastik hastalıkların seyrinde karşımıza çıkabilir.

Perikardial kavitede 50 ml'ye kadar fizyolojik mai bulunabilir. Perikardial effüzyon birikimi sabit olarak yavaş bir hızda gerçekleşirse perikardial basınç artışı olmadan yaklaşık 1.5-2 lt'ye kadar sıvı birikebilir. Bu şekilde yavaş gelişen büyük miktarda effüzyonlar asemptomatik olabilir. Tam tersine, hızlı

biriken 150-200 ml effüzyon, intraperikardial basınç artışına sebep olarak tamponad oluşturabilir.

3.1. Semptomatoloji

Hastalar, tamamen asemptomatik olabileceği gibi göğüste basınç hissi ve künt göğüs ağrısı şikayeti ile de başvurabilirler. İleri ve geniş perikardial effüzyonun özefagusa bası yapması ile yutma güçlüğü, trakea ve ana bronş basısına ikincil öksürük, akciğer parankim basısına bağlı atelettazi ve nefes darlığı, n. phrenicus irritasyonuna ikincil hıçkırık ve n.laryngeus recurrens basısına bağlı ses kısıklığı oluşabilir.

3.2. Fizik Muayene

Küçük miktarlarda perikardial effüzyonlarda herhangi bir pozitif fizik muayene bulgusu saptanmayabilir. Orta ve büyük miktarlarda effüzyonlarda ise oskültasyonla kalp sesleri derinden gelir. Sıvının akciğer parankimine yaptığı basıya sekonder oluşan atelettaziler nedeni ile sol akciğer bazal segmentlerde dinlemekle akciğer sesleri duyulamayabilir. İntraperikardiyal basınç artışı olmadığı sürece sistemik arteriyel tansiyon, nabız ve juguler venöz basınç değişiklikleri ortaya çıkmaz.

3.3. Görüntüleme ve EKG

Perikardial kavitede 200-250 ml mai birikene kadar kalp silüetinde radyolojik olarak genişleme görülmez. Mai miktarı arttıkça kalp silüeti çadır veya sürahi şeklini alabilir. En yararlı ve başarılı görüntüleme yöntemi transtorasik ekokardiyografidir. Çok az miktardaki sıvıları dahi tespit edebilir. Manyetik Rezonans Görüntülenme ve Bilgisayarlı Tomografi ile de perikardial effüzyon varlığı gösterilebilir.

EKG'de minimal perikardial effüzyonlarda herhangi bir değişiklik saptanmayabileceği gibi, QRS kompleksi voltaj değerlerinde düşüklük ve T dalga düzleşmesi ve negatifliği görülebilir. Akut perikarditte görülen tüm EKG değişiklikleri, perikardial effüzyonlarda da görülebilir. Elektriksel alternans ve değişikliklerin tespit edilmesi massif perikardial effüzyon lehine bulgulardır.

3.4. Tedavi

Perikardial tamponad yada akut perikardit gelişmediği sürece perikardiyosentez endikasyonu mevcut değildir. Erken dönem ve hemodinamik değişikliklere neden olmayan perikardial effüzyonlar takibe alınır. Asemptomatik, idiopatik ve artış göstermeyen perikardial effüzyonlar

için spesifik tedavi gereksinimi yoktur. Artış eğiliminde olan, kronik ve semptomatik perikardial effüzyonlarda ise perikardiyosenteza eşliğinde gerekli örnekleme ve tanısal testler tamamlandıktan sonra etyolojiye yönelik tedavi planlanmalıdır. Hastalar, hipotiroidizm açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

4. Perikardiyal Tamponad

Perikardial tamponad, perikardial basıncın artarak atrial basınçla eşitlendiği, normal atrial doluşun baskılandığı, tüm kalp boşluklarına bası yapan ve hayatı tehdit eden bir durumdur.

Perikard boşluğunda effüzyonun birikme hızı ve miktarı, tamponad gelişimini belirleyen en önemli faktörlerdendir. Çok kısa sürede biriken 150-200 ml effüzyon tamponada yol açabileceği gibi, uzun sürelerde ve yavaş yavaş biriken masif perikardial effüzyonlar tamponada sebep olmayabilir. Perikardiyal effüzyonun birkaç hafta veya birkaç ay içinde kademeli olarak birikmesi, perikardın basınç-hacim değişikliklerine uyum sağlamasına neden olur¹⁰.

Perikardial kavitede sıvı biriktikçe, sol ventrikül, sağ ventrikül ve atrial basınçlar artarak perikard kesesi içindeki basınçla eşitlenir. Artmış intraperikardial basınca sekonder olarak, kardiyak venöz doluşu sağlayabilmek için venöz basınçlar da artış gösterir. Azalmış preload nedeni ile kardiyak out-put düşer. Kardiyak out-put'un düşmesine sekonder adrenerjik aktivitede artış görülür ve kompensatuar taşikardi ortaya çıkar. Kompensatuar mekanizmalar yetmediğinde hastada hipotansiyon gelişir.

Pulşus paradoksus, tamponadın karakteristik bulgusudur. İspirasyon sırasında sistolik kan basıncında 10 mmHg'den daha fazla düşüş ile karakterizedir¹¹. Konstrüktif perikardit ve pulmoner embolide de pulşus paradoksus görülebilir. Atrial septal defekt, aort yetmezliği ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda yüksek diyastolik basınç ve volüm yükü nedeni ile pulşus paradoksus görülmeyebilir. Kardiyak cerrahi sonrasında loküle effüzyona sekonder tamponad kliniği gelişebilir. Bu tip tamponad vakalarında tipik hemodinamik ve ekokardiyografik değişiklikler görülmeyebilir¹².

4.1. Klinik Bulgular

Hastalar dispne, öne eğilmekle artan nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayetleri ile başvururlar. İleri tamponad bulgusu olarak Beck's triadı yani hipotansiyon, pulşus paradoksus ve kalp seslerinin derinden gelmesini görürüz. Diğer tamponad bulguları arasında taşikardi, terleme, periferik

ödem, periferik soğukluk ve siyanoz sayılabilir. Ayırıcı tanıda sağ ventrikül tutulumlu myokard infarktüsü, pulmoner emboli ve sağ kalp yetmezliği yer alır.

4.2. Tanısal Değerlendirmeler

Elektrokardiyografide taşikardi, QRS voltaj düşüklüğü ve P, QRS ve/veya T dalgasının amplitüdlerinin veya konfigürasyonunun atımdan atıma değişmesi (elektriksel alternans) görülebilir.

Perikardial effüzyon 250 mL'nin altında olduğunda radyografik bulgu oluşturmayabilir. Daha fazla olan effüzyonlar PA akciğer grafide kalp gölgesinin küresel olarak büyümesine yol açar. Bu büyüme biçimi sürahi veya matara kalp görünümü olarak adlandırılır. Karina açısı genişleyebilir. Yan grafide retrosternal alan daralır, retrosternal yağa ait lüsen bant ile perikardiyal yağa ait lüseniyi ayıran 2 mm'den geniş opak bant görülür (yağ yastığı bulgusu). Perikardiyal effüzyon kardiyomegali ve mediastinal kitlelerden ayırt edilmelidir. Kardiyomegalide akciğerlerde pulmoner venöz hipertansiyon ve ödem bulguları daha sık iken, perikardiyal effüzyonda akciğerler görece normaldir.

Perikardial effüzyon tanısında ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi transtorasik ekokardiyografidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü %100'e yakındır. Ekokardiyografik olarak efüzyonlar posterior, çepçevre veya lokalize olarak ayrılabilir. Pürülan perikarditler, travma ve cerrahi girişimler sonrası skarlaşmanın geliştiği durumlarda lokalize efüzyonlar daha sıktır. Efüzyonların büyüklüğü, diastolde anterior ve posterior bölgede ekosuz boşluk olarak; hafif (<10mm), orta (10-20 mm), geniş (>20 mm) ve çok geniş (>25 mm) olarak sınıflandırılır¹³. Ayrıca ekokardiyografi fibrin, pıhtı, tümör, hava ve kalsifikasyon varlığını göstererek etiyolojinin tespit edilmesine yardımcı olabilir. En faydalı ekokardiyografik açılar özellikle posterior tip effüzyonda parasternal kısa aks ve tüm kalbi saran dairesel tipte apikal dört boşluk olarak sayılabilir. Kardiyak tamponadın en klasik bulguları sağ atriyum ve ventrikülün diastolik kompresyonu ve kollapsıdır. Doppler ölçümler, effüzyonun hemodinamik önemini ortaya koymak konusunda çok değerlidir. Mitral inflow akımında %30'dan fazla bir inspiratuar azalma, triküspid inflow akımında %60'tan fazla inspiratuar artış kardiyak tamponad tanısında çok değerlidir¹⁴. İnfior vena kava (>2.1 cm ve %50'den az oranda respiratuar kollaps) ve hepatik ven dilatasyonu, sağ atriumun geç diastolik kollapsı ve sağ ventrikülün erken diastolik kollapsı, sağ ventrikül ve sol ventrikülün çaplarında respiratuar varyasyon, tamponad tanısının spesifik ve sensitif bulgularıdır¹⁵.

4.3. Tedavi

4.3.1. Perikardiyosentez

Hemodinamik olarak anlamlı perikardiyal tamponad veya tamponad tehdidi söz konusu olduğunda detaylı monitörizasyon, medikal tedavi ve transtorasik ekokardiyografi eşliğinde perikardiyosentez gündeme alınmalıdır. Bakteriyel yada tüberküloz perikardit, hemoperikardium ve akut gelişen geniş perikardiyal effüzyonlarda tanısal ve tedavi amaçlı perikardiyosentez ön planda akla gelmelidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kolşisin ve kortikosteroidler tedaviye eklenebilir. Hasta, yarı oturur pozisyona getirilerek perikardial effüzyonun anterior ve inferior kompartmanda birikmesi sağlanır. Subxyphoidal veya parasternal sol 4. Veya 5. İnterkostal aralıktan 30°-45° açı ile 14-16 Fr radyoopak iğne ile 2-D transtorasik ekokardiyografi eşliğinde perikardial kaviteye girilir. İğne üzerinde guide tel gönderilir ve takiben guide tel üzerinden pig-tail drenaj kateteri perikardial kaviteye yerleştirilerek devamlı drenaj sağlanır. Bu yöntem, en güvenli ve başarı oranı en yüksek olan perkütan teknik olarak öne çıkar¹⁶.

4.3.2. Subxyphoidal Perikardial Pencere Açılması

Travma ve sol ventrikül serbest duvar rüptürüne sekonder hemoperikardium vakalarında perikardiosentez kontrendikedir ve bu hasta gruplarında subxyphoidal perikardiyal mai drenajı uygulanmalıdır. Subxyphoidal perikardiostomi olarak ta bilinen bu cerrahi işlem, özellikle perikardiyal kaviteden perkütan yolla sıvı yada kan aspirasyonunun mümkün olmadığı durumlarda tercih edilir. Orta hat üzerinde vertikal olarak xyphoid dokuyu içine alan 6-8 cm'lik insizyonla cilt ve cilt altı dokular geçildikten sonra perikard dokuya ulaşılır ve perikard üzerindeki yağ dokular temizlendikten sonra askı dikişleri kullanılarak perikard emniyetli olarak açılır. Yaklaşık 4 x 4 cm genişliğinde bir pencere açılarak perikardial kavitede biriken içerik boşaltılır, varsa septasyonlar giderilir. Perikardial maiden biokimyasal, sitolojik, patolojik, bakteriyolojik, immünolojik ve hematolojik örnekler alınır. Perikardial kaviteye, biri anterior diğeri posterior kompartmana olmak üzere 2 adet drenaj tüpü yerleştirilir ve su altı drenajına bağlanır. Kronik, nüks ve rekürren perikardial effüzyonlarda ise sol anterior veya anterolateral torakotomi ile perikardio-plevral pencere oluşturulur ve sol hemitoraksa yerleştirilen göğüs tüpü ile mevcut mainin drenajı sağlanır. Transtorasik ekokardiyografik değerlendirme ve günlük drenajın 50 ml'nin altına düşmesi ile birlikte drenaj tüplerinin çekilmesine karar verilir.

5. Konstrüktif Perikardit

5.1. Etyoloji

Konstrüktif perikardit, normal kardiyak diyastolik doluşun kısıtlandığı, farklı miktarlarda kalsifik ve fibrotik perikardial kalınlaşma ve adhezyonlarla karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Gelişmiş toplumlarda en sık sebepler idiopatik veya viral (koksakivirus, influenza), cerrahiye sekonder, neoplastik hastalıklar (lenfoma, lösemi, mezotelyoma), sarkoidozis, üremi, konnektif doku hastalıkları (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus), ilaçlara sekonder (izoniazid, metiserjid, fenilbutazon, prokainamid, hidralazin) ve radyasyon sonrasıdır. Gelişmekte olan toplumlarda ise en sık sebep tüberkülozdur¹⁷. Kardiyak cerrahi sonrası ortaya çıkan konstrüktif perikardit vakaları anti-inflamatuvar tedavilere olumlu yanıt verebilir.

5.2. Patofizyoloji

Perikardial kompliyansın bozulmasına ikincil olarak tüm kalp boşluklarının diyastolik doluşları kısıtlanır. Buna bağlı olarak tüm kalp boşluklarının, pulmoner ve sistemik venlerin basınçları yükselir ve eşitlenir. Yüksek sol atrium basıncı nedeni ile sadece erken diyastolde hızlı ve az miktarda ventriküler dolum sağlanabilir. Bu doluş paterni, sağ ventrikül ve sol ventrikül basınç eğrilerinde ‘‘karekök işareti’’ oluşmasına neden olur¹⁸. Juguler venöz dalgalar, sağ atriyal ve sol atriyal basınç dalgaları belirgin diyastolik ‘‘y’’ inişini gösterir. Sistolik ‘‘x’’ inişi de mevcuttur. Venöz dalgalar, M veya W şeklinde görülürler. Santral venöz basınç artışı nedeni ile hepatik konjesyon, ascit ve periferik ödem ortaya çıkar.

5.3. Klinik Bulgular

Klinik bulgular, sağ kalp yetmezliği, düşük kardiyak out-put ve sistemik venöz konjesyona ikincil olarak ortaya çıkar. Nefes darlığı, periferik ödem, ascit, kaşeksi, düşkünlük ortaya çıkar. Tabloya sol kalp yetmezliğinin eklenmesiyle beraber öksürük ve ortopne oluşabilir. Juguler venöz dolgunluk mevcuttur. Juguler venöz dolgunluk, inspirasyon ile azalmaz, hatta artabilir. Bu durum ‘‘ Kussmaul işareti’’ olarak adlandırılır. İspirium ile düşmesi gereken intratorasik basıncın, perikardiyal konstrüksiyon nedeni ile düşmemesinden kaynaklanmaktadır. Sol sternal kenarda veya apekte erken diyastolik ve yüksek frekanslı ‘‘perikardial knock’’ sesi duyulabilir. Kardiyak debi azaldıkça taşikardi bulgusu daha sık görülür.

5.4. Tanısal Değerlendirmeler

Telekardiyografide, vena kava superior dilatasyonuna bağlı olarak mediasteninin sağ üst kesiminde genişleme, sol atriyumda genişleme, plevral effüzyon, perikardiyal kalsifikasyon görülebilir. Perikardiyal kalsifikasyon, sıklıkla sağ kalp boşluklarına lokalizedir. Plevral effüzyon, vakaların yaklaşık %60'ında mevcuttur¹⁹.

EKG bulguları non-spesifik olmakla birlikte ST-T değişiklikleri, düşük QRS voltajı, sol atriyal dilatasyona bağlı P mitrale ve sıklıkla kronik vakalarda atriyal fibrilasyon sık karşılaşılan bir bulgudur.

2-D transtorasik ekokardiyografi'de perikardiyal kalınlaşma, erken diyastolde anormal ventriküler septal hareket (septal bounce), ventrikül volümlerinde solunumsal değişiklik, hepatik venin ve inferior vena kavanın dilatasyonu ve biatriyal genişleme görülebilir. Doppler ekokardiyografide inspirasyon ile mitral E velositede %25-%40 azalma, triküspid E velositede %40-%60 artış görülür.

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme yöntemleriyle de perikardiyal kalınlaşma, atriyal genişleme, ventriküler kavite değişiklikleri, vena kava inferior dilatasyonu, hepatik ven dilatasyonu, hepatomegali ve ascit görüntülenebilir.

Kardiyak kateterizasyon, konstrüktif perikardit ile restriktif perikardit ayırımında önemli bir değerlendirmedir. Konstrüktif perikarditte tüm kalp boşluklarının diyastolik basınçları yükselir ve birbirine eşitlenir. Ventriküler basınç eğrilerinde, hızlı erken diyastolik doluşu ve sonrasında plato evresini gösteren 'dip and plateau' yada 'karekök işareti' görülür. Sağ ventrikül ve pulmoner arter basınçları yükselir ve 35-45 mmHg civarındadır.

5.5. Ayırıcı Tanı

Vena kava superior sendromu, primer nefrotik sendrom, primer karaciğer hastalıkları, amiloidozis, sarkoidozis, hemokromatozis, hipereozinofilik sendrom ve restriktif kardiyomyopati ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir. Konstrüktif perikardit ile restriktif kardiyomyopatinin birbirinden ayrıldığı noktalar Tablo-2'de detaylandırılmıştır.

Tablo-2: Konstrüktif perikardit ile restriktif kardiyomyopati arasındaki hemodinamik ve ekokardiyografik farklılıklar

	Konstrüktif Perikardit	Restriktif Kardiyomyopati
Venöz Y dalgasında iniş	var	değişken
Pulsus paradoksus	%30 mevcut	yok
Perikardiyal knock	var	yok
Pulmoner arter basıncı	25-30 mmHg	≥ 60 mmHg
Karekök işareti	var	değişken
Perikardiyal kalınlaşma	var	yok
Atriyal büyüklük	sol atriyal dilatasyon	biatriyal dilatasyon
Ventrikül duvar kalınlığı	normal	artmış
Septal bounce	var	yok

5.6. Tedavi

Tuz kısıtlaması ve diüretik tedaviler, ödem azaltmakta oldukça faydalıdır. Taşikardi, kompensatuvar bir mekanizma olarak karşımıza çıktığı için beta blokör ve kalsiyum kanal blokörlerinden kaçınılmalıdır. Özellikle atriyal fibrilasyonun eşlik ettiği hastalarda digoksin faydalıdır. Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, kolşisin ve kortikosteroidler diğer medikal tedavi ajanlarıdır. Radyasyona bağlı konstrüktif perikardit, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması, hiponatremi, renal yetmezlik, ileri yaş ve ortaları triküspid kapak yetmezliği gelişen hastalarda prognoz kötüdür^{20,21}. Konstrüktif perikardit, medikal tedavi altında dahi ilerleyici bir hastalıktır ve kardiyak kateterizasyon ile kesinleşmiş tüm konstrüktif perikardit hastalarında tedavi cerrahi perikardiyektomidir.

5.6.1. Perikardiyektomi

Kronik, effüzyonlu ve konstrüktif perikarditlerde kardiyak doluşun engellenmesi ve myokardiyal atrofi oluşması nedeni ile konstrüksyona neden olan dokunun soyularak çıkartılması en etkin tedavi yöntemidir²². Tüberküloz perikardit nedeni ile opere edilecek olan hastalara preoperatif 4 hafta süre ile anti-tüberküloz medikal tedavi uygulanmalıdır²³. Anti-tüberküloz medikal tedaviye operasyon sonrasında 1 yıl süre ile devam edilmelidir.

Median split sternotomi sonrası retrosternal yapışıklıklar giderilir ve timus dokusu perikardın üzerinden keskin ve künt diseksiyonlarla sıyılır.

Perikard ile myokard arasına girebilmek için uygun bir klivaj bulunmalıdır. Anterior hatta bulunan uygun bir klivajdan girilerek perikard soyulmaya başlanır. Epikardial dokular, myokard ve vasküler yapılar korunmalıdır. Sırası ile aort, sol ventrikül, pulmoner arter ve sağ ventrikül üzerindeki perikardiyal dokular soyularak çıkış yolları rahatlatılır ve takiben atriyumlar ve vena kavalalar serbestlenir. Frenik sinir'e 2 cm güvenli mesafe bırakılmalıdır. Eksize edilemeyen kalsifik ve kalın perikard doku parçaları yerinde bırakılır. Hemostaza özen gösterilmelidir; çünkü perikardiyak hemorajik kolleksiyonlar tekrarlayan fibrozis ve restriktif bantların oluşmasına neden olabilir. Santral venöz basıncıdaki anlamlı düşüş, cerrahi başarımın en önemli göstergesidir. Sol ventrikül posterior ve lateral diyafragmatik yüzeylerinin daha efektif soyulduğu ve daha minimal kardiyak manipülasyonla çok daha fazla oranda sol ventriküler serbestlenmenin sağlandığı sol anterolateral torakotomi ile perikardiyektomi yöntemi de sternotomiye alternatif bir yöntem olarak önerilmektedir²⁴. Perikardiyal kaviteye koyulan drenaj tüplerinin çekilmesi için çok acele edilmemelidir. Drenaj miktarı 50 ml/ gün altına düştüğü takdirde drenaj tüpleri emniyetle çekilebilir. Perikardiyektomi sonrasında erken dönemde dijitalizasyon, tuz kısıtlaması ve diüretik tedaviler önerilmektedir²⁵. Erken tanı alan ve total perikardiyektomi uygulanan hastalarda uzun dönem sonuçlar başarılıdır²⁶.

6. Perikard Hastalıklarına Sebep Olan Spesifik ve Özel Durumlar

6.1. Human Immunodeficiency Virus (HIV)

HIV'in en sık kardiyak prezentasyonu perikardiyal tutulum ve perikardiyal effüzyon olarak karşımıza çıkar. Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Sıklıkla idiopatiktir; ancak konjestif kalp yetmezliği, tüberküloz ve Kaposi sarkomu nedeni ile de oluşabilir.

6.2. Tüberküloz

Tüberküloza sekonder perikardiyal tutulum yaklaşık %2 oranında görülür. Tamponad ve konstrüktif perikardite kadar uzanan geniş spektrumda bulgularla karşımıza çıkabilir. Perikardiyal tutulum, sıklıkla primer odaktan hematolojen yayılım yada pozitif bir lenf nodundan retrograd lenfatik yolla olabilir. Ateş, gece terlemeleri, öksürük, kilo kaybı ön plandadır. İleri evrelerde konstrüktif perikardit görülebilir. Perikard sıvısı yada perikard biyopsi örneklerinde mikroorganizmanın tespit edilmesi ile kesin tanı koyulur. Tedavide 6 ay süre ile anti-tüberküloz antibiyoterapi, lüzumu halinde perikardiyal sıvının perikardiyosentez ile boşaltılması ve 6-8 hafta süre ile yüksek doz kortikosteroid önerilmektedir²⁷.

6.3. Renal Hastalık

Hemodiyaliz ve periton diyalizinin yaygın olarak yapılabilmesi nedeni ile klasik üremik perikardit oranlarında azalma söz konusudur. Diğer taraftan, günümüzde diyaliz ilişkili perikard hastalıkları daha sık görülmeye başlamıştır. Kronik diyaliz desteği altında hafif ve orta düzeyde üre ve kreatinin yüksekliklerinin eşlik ettiği diyaliz ilişkili perikardiyal tutulum olarak adlandırılmaktadır²⁸. Az miktarda perikardiyal effüzyonlar asemptomatik seyrederken, diyaliz sırasında veya sonrasında yaşanan hipotansif ataklar düşük basınçlı perikardiyal tamponadı akla getirmelidir. Klasik üremik perikarditin tedavisi düzenli hemodiyalizdir. Tamponad tehdidi veya tamponad mevcudiyetinde perkütan veya cerrahi drenaj planlanmalıdır.

6.4. Dressler Sendromu

Myokardiyal infarktüs sonrası ortaya çıkan perikardit tablosu özellikle transmural infarktlerden yaklaşık 1 hafta sonra visceral perikard inflamasyonu nedeniyle oluşur. İnfarkt sahası ne kadar genişse, perikardit kliniği de o kadar şiddetli olur. Asemptomatik olabileceği gibi göğüs ağrısı ve perikardiyal sürtünme sesi bulunabilir. Perikardiyal effüzyon az veya orta düzeyde olabilir. Erken reperfüzyon, perikardit oluşumunu azaltır. Tedavide yüksek doz asetil salisilik asit (650 mg/gün) veya asetaminofen önerilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların ve kortikosteroidlerin kullanımı, skar oluşumunu engellemek suretiyle rüptüre yol açabilmeleri nedeniyle önerilmez.

Dressler sendromu, otoimmün bir reaksiyon olup myokardiyal infarktüstten 1-8 hafta sonra ortaya çıkar. Ateş, göğüs ağrısı, perikardiyal effüzyon, perikardiyal sürtünme sesi ve ST-segment elevasyonu görülür. Dressler sendromu, kendi kendisini sınırlar. Tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kolşisin ve kortikosteroidler kullanılabilir²⁹.

6.5. Radyoterapi

Toraks bölgesine uygulanan radyoterapi hastanın yaşı, aldığı kümülatif radyasyon dozu ve radyoterapini süresine bağlı olarak perikardiyal hasara yol açabilir. Özellikle sol meme ilişkili tümörler sonrasında uygulanan radyoterapiler daha sıklıkla perikardiyal hastalığa yol açarlar. Akut form göğüs ağrısı ve ateşle kendini gösterirken, geç fazda ortaya çıkan perikardiyal tutulumda ise sıklıkla perikardiyal effüzyon ve nadiren konstrüktif perikardit

tablosu karşımıza çıkabilir. Bu tip konstrüktif perikarditte önerilen tek tedavi yöntemi cerrahi perikardiyektomidir.

6.6. Malignite

Primer perikardiyal tümörler mezotelyoma, lenfanjiyom, fibrosarkom, hemanjiyom, lipom ve teratom olarak karşımıza çıkabilir ve oldukça nadir görülürler. Perikardiyal kistler ve lipomlar en sık benign karakterde tümörlerdir. Mezotelyoma ise en sık görülen primer malign perikardiyal tümördür³⁰.

Metastatik tümörler, perikardiyal malignitelerin en sık sebebidir. Gelişmiş ülkelerde perikardiyal tamponadın en sık sebebi perikardiyal metastaza sekonder ilerleyici perikardiyal effüzyonlardır³¹. En sık akciğer kanseri, meme kanseri ve lenfoma görülür. Klinik olarak göğüs ağrısı, nefes darlığı, perikardiyal effüzyon ve perikardiyal tamponad tablolarıyla ortaya çıkabilir.

Tedavi, beklenen sağ kalım ve perikardiyal tutulumun derecesine göre planlanır. Son evre hastalarda palyatif drenaj uygulanabilir. Hastaların büyük çoğunluğunda perkütan perikardiyosentez ve drenaj önerilir. Rekürrens sıktır ve yaklaşık %40 oranında görülür. Rekürren malign perikardiyal effüzyonlarda, intraperikardiyal tetrasiklin, bleomycin, thiotepa ve cisplatin uygulanabilir³².

7. Referanslar

- [1] Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Lippy P, eds. Braunwald's Heart Disease: a text book of Cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015.
- [2] Doctor NS, Shah AB, Coplan N, Kronzon I. Acute pericarditis. Prog Cardiovasc Dis. 2017 Jan-Feb;59(4):349-359
- [3] Dudzinski DM, Mak GS, Hung JW. Pericardial diseases. Curr Probl Cardiol. 2012;37:75
- [4] Seferovic PM, Ristic AD, Maksimovic R, et al. Pericardial syndromes: an update after the ESC guidelines 2004. Heart Fail Rev. 2013;18:255
- [5] Khandaker MH, Espinosa RE, Nishimura RA, et al. Pericardial disease: Diagnosis and Management. Mayo Clinic Proc. 2010;85(6):572-593

- [6] Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; the Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:587
- [7] Hurts , Spodick DH. *The Pericardium. A Comprehensive Text-book*. New York Marcel Dekker; 1997.
- [8] Imazio M, Battaglia A, Gaido L, Gaita F. Recurrent pericarditis. *Rev Med Interne*. 2017 May;38(5):307-311
- [9] Andreis A, Imazio M, Casula M, Avondo S, Brucato A. Recurrent pericarditis: an update on diagnosis and management. *Intern Emerg Med*. 2021 Apr;16(3):551-558
- [10] Ariyarajah V, Spodick D. Cardiac Tamponade Revisited. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(3):347-351
- [11] Sarkar M, Bhardwaj R, Madabhavi I, Gowda S, Dogra K. Pulsus paradoksus. *Clin Respir J*. 2018 Aug;12(8):2321-2331
- [12] Carmona P, Mateo E, Casanovas I, Peña JJ, Llagunes J, Aguar F, De Andrés J, Errando C. Management of cardiac tamponade after cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth*. 2012 Apr;26(2):302-311
- [13] Allan LK, Craig RA. Diseases of the pericardium, restrictive cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *Topol EJ(ed) Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins. 2002:614- 616
- [14] Hernandez CM, Singh P, Hage FG, Nanda NC, Hsiung MC, Wei J, Chang CY, Lee KC, Sue SH, Yin WH, Aly NA, Deshmukh O, Biswas M, Gupta I, Sanam K, Sen U. Live/Real time three-dimensional transthoracic echocardiographic assessment of pericardial disease. *Echocardiography* 2009 Nov;26(10):1250-1263
- [15] Perez-Casares A, Cesar A, Brunet-Garcia L, Sanchez-de-Toledo J. Echocardiographic evaluation of pericardial effusion and cardiac tamponade. *Front Pediatr*. 2017 Apr 24;5:79
- [16] Atmaca Y, Çağlar N, Candan İ, Oral D (eds). *Perikard hastalıkları*. *Kardiyoloji*, Ankara: AnTıp, 2002;1033-1052
- [17] Bashi VV, John S, Ravikumar E, Jairaj PS, Shyamsunder K, Krishnaswami S. Early and late results of pericardiectomy in 118 cases of constrictive pericarditis. *Thorax* 1988;43:637-641

- [18] Klein AL, Scalia GM. Disease of the pericardium, restrictive cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *Comprehensive Cardiovascular Medicine*, Philadelphia; Lippincott-Raven, 1998:669-735
- [19] Welch TD, Oh JK. Constrictive Pericarditis. *Cardiol Clin* 2017 Nov;35(4):539-549
- [20] Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause specific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1445
- [21] Ling LH, Oh JK, Schaff HV, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: Evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation* 1999;100:1380
- [22] Faiza Z, Prakash A, Namburi N, Johnson B, Timsina L, Lee LS. Fifteen-year experience with pericardiectomy at a tertiary referral center. *J Cardiothorac Surg*. 2021 Jun 22;16(1):180
- [23] Fang L, Yu G, Ye B, Zhong F, Chen G. The optimal duration of anti-tuberculous therapy before pericardiectomy in constrictive tuberculous pericarditis. *J Cardiothorac Surg*. 2021 Oct 26;16(1):313
- [24] Chowdhury UK, George N, Singh S, Sankhyan LK, Sengupta S, Ray R, Vaswani P, Sharma S, Kalaivani M. Total pericardiectomy using a modified left anterolateral thoracotomy without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2021 Nov;112(5):1483-1492
- [25] Kang SH, Song JM, Kim M, Choo SJ, Chung CH, Kang DH, Song JK. Prognostic predictors in pericardiectomy for chronic constrictive pericarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Feb;147(2):598-605
- [26] Nozohoor S, Johansson M, Koul B, Cunha-Goncalves D. Radical pericardiectomy for chronic constrictive pericarditis. *J Card Surg*. 2018 Jun;33(6):301-307
- [27] Zamirian M, Mokhtarian M, Motazedian MH, et al. Constrictive pericarditis: Detection of mycobacterium tuberculosis in paraffin-embedded pericardial tissues by polymerase chain reaction. *Clin Biochem*. 2007;40:355
- [28] Neves PDMM, Lario FC, Mohrbacher S, Ferreira BMC, Sato VAH, Oliveira ES, Pereira LVB, Bales AM, Nardotto LL, Ferreira JN, Cavalcante LB, Chocair PR, Cuvello-Neto AL. Dialysis-related constrictive pericarditis: old enemies may sometimes come back. *J Bras Nefrol*. 2021 Jul 7:S0101-28002021005054301

- [29] Leib AD, Foris LA, Nguyen T, Khaddour K. Dressler Syndrome. 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2022 Jan
- [30] Restrepo CS, Vargas D, Ocazonez D, Martinez-Jimenez S, Betancourt Cuellar SL, Gutierrez FR. Primary pericardial tumors. *Radiographics* 2013 Oct;33(6):1613-1630
- [31] Burazor I, Imazio M, Markel G, Adler Y. Malignant pericardial effusion. *Cardiology* 2013;124(4):224-232
- [32] Martinoni A. Treatment of neoplastic pericardial effusions. *Recenti Prog Med.* 2006 Apr;97(4):206-210

**Scientific Researches in
Health Sciences**

CHAPTER 04



**Sabit Fonksiyonel Apeyler ve Sınıf II Elastiklerin
Karşılaştırılması**

(Büşra Seda İmamoğlu, Şeniz Karaçay)

Sabit Fonksiyonel Apareyler ve Sınıf II Elastiklerin Karşılaştırılması

Büşra Seda İmamoğlu¹, Şeniz Karaçay²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, E-mail: dt.busrainamoglu@gmail.com

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, E-mail: seniz.karacay@sbu.edu.tr

1. Giriş

Sınıf II maloklüzyonlar, ortodontik uyumsuzlukların çok büyük bir kısmını oluşturmaktadırlar. İskeletsel, dentoalveolar ya da ikisinin birleşiminden kaynaklı meydana gelebilir. İskeletsel kaynaklı Sınıf II maloklüzyonlarda; maksiller gelişim fazlalığı, mandibular gelişim yetersizliği ya da her iki çeneden kaynaklı problemlerle karşımıza çıkabilir (Şekil 1). Bu maloklüzyonların tedavilerin de ise birçok seçenek geliştirilmiştir. İlk olarak hareketli fonksiyonel apareylerle başlayan Sınıf II maloklüzyon tedavisi, daha sonra hasta kooperasyonunu ve hareketli fonksiyonel apareylerin birçok olumsuzluklarını ortadan kaldırmak amacıyla sabit fonksiyonel apareylerin geliştirilmesiyle ilerlemiştir. Daha sonraki dönemlerde ise intermaksiller elastik kullanımıyla Sınıf II düzeltimi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1: Mandibular retrognatiye bağlı Sınıf II maloklüzyon.

Diğer faktörlerin yanı sıra tedavi protokolleri, maloklüzyon şiddeti ve hasta uyumuna göre büyük ölçüde değişebilir. Bu nedenle ortodontist, bu tedavi protokollerine ve aralarındaki farklara çok iyi hakim olmalı, her hasta için en uygun tedavi seçeneğine karar vermelidir.

2. Sabit Fonksiyonel Apareyler

Sabit fonksiyonel apareyler hasta kooperasyonundan bağımsız, dentisyona ve alveolar yapılara devamlı kuvvet uygulayan apareylerdir. Çekme kuvvetleri ile dişler üzerinde ekstrüviz kuvvetler oluşturulur ve bu kuvvetler mandibulanın posterior yönlü rotasyonuna neden olacağı için genellikle istenmeyen hareketlerdir. İtme kuvvetleri ise istenilen intrüviz kuvvetleri oluşturur. Alt kesicilerde intrüzyon, maksiller molarlarda intrüzyonla birlikte ekspansiyon görülür. Bu kuvvetin özelliklerinden biri de yüzün aşağı ileri yönlü büyüme vektörüne paralel yönde uygulanmasıdır. Bu avantajların yanı sıra, uyumsuz hastalarda kırılma sıklıkla görülebilir. Ayrıca, hastaların ağız açılımları ve fonksiyonlarında kısıtlanma meydana gelmektedir. Son yıllarda yapılmış çalışmalara göre, sabit fonksiyonel apareylerin etkisi iskeletselden çok dentoalveolar ve yumuşak dokudaki etkilerin kombinasyonu şeklindedir. İskeletsel etki minör olarak elde edilse de klinik olarak önemsiz kabul edilir. Hareketli fonksiyonel apareylerin etkili olacağı büyüme atılım dönemini kaçıran dönemdeki Sınıf II hastalarda uygulanabilir.¹

Sabit fonksiyonel apareylerin hareketli apareylerin üzerinde bir kaç avantajı vardır. Tam gün kullanılırlar, bu da mandibula büyümesi için sürekli bir kuvvet uygulanması anlamına gelmektedir. Yutma, çiğneme ve konuşma gibi işlevleri yerine getirmek için daha iyi adaptasyon sağlar ve hareketli fonksiyonel apareylere göre daha küçük boyuttadırlar. Hastanın kendi başına çıkarması kolay değildir. Her iki arka sabitlendiğinden ortodontist için daha iyi kontrol anlamına gelmektedir. Sabit fonksiyonel apareylerin ana dezavantajı ise; kuvvetin yönü ve uygulaması doğrudan dişe aktarıldığından, tedavi sırasında gerçekleşen istenmeyen diş hareketleridir.¹

2.1. Sabit Fonksiyonel Apareylerin Etki Mekanizması

Sabit fonksiyonel apareyin anterior yerleştirme pozisyonuna mandibular adaptasyon mekanizması, hareketli fonksiyonel apareyde görülenle benzerdir. Aparey dişe temas eder ve alt çenenin sürekli öne doğru konumlandırılmasının bir sonucu olarak geliştirilen kuvvetleri ileterek altta yatan kemiğe etkilerini dişler aracılığıyla uygular.

Genel olarak etki mekanizması şu şekildedir: Fonksiyonel apareyler lateral pterygoid kasın kontraktıl aktivitesinde artış meydana getirirler. Retrodiskal pedin tekrarlayan aktivite ile yoğunlaştırılması sonucu büyüme uyarıcı faktörlerde artış oluşur. Devamında kondiler kartilaj ek büyüme ve ramusun subperiosteal kemikleşmesi sonucu mandibulanın uzunluğunda artış meydana gelir.¹⁻⁴

3. Fonksiyonel Ortodontik Tedavi Başlama Zamanı

Sınıf II maloklüzyonların tedavisine başlanma zamanıyla ilgili birçok görüş mevcuttur. Eğer hastanın tedavisinde büyüme atılım döneminden yararlanılacaksa, Sınıf II maloklüzyonların tedavisine pubertal atılım döneminde başlanması gerektiği savunulmaktadır. Prepubertal dönemde başlanması ise tedavi süresini uzatacaktır. Ancak tedaviye başlanma zamanıyla ilgili kesin bilgiyi bize; hastanın kronolojik yaşı ve tedaviye olan kooperasyonu verecektir.⁵⁻⁷

Birçok araştırmacı, fonksiyonel tedaviye başlanma zamanıyla ilgili çeşitli görüşlerini belirtmişlerdir. Bu araştırmacılardan bazıları kız çocuk hastalarda 10 (Şekil 2), erkek çocuk hastalarda 11 yaşında başlanması gerektiğini savunurken⁸, bazıları ise kronolojik yaş, dental durum ve cinsiyet farkının başlanma zamanını etkilediğini savunmaktadır⁹. Tedavi yaşını etkileyen çok parametre olduğundan bu durum, ortak bir görüşün sağlanmasını zorlaştırmaktadır.¹⁰

Bu konuyla ilgili yapılmış hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar sonucunda elde edilen genel görüş, Sınıf II maloklüzyonların tedavisine başlamak için en ideal zamanın pubertal dönem olması gerektiği ancak, postpubertal dönemde olup ortognatik cerrahi tercih etmeyen hastalarda Herbst apareyi ile etkili sonuçlar elde edildiği de belirtilmiştir.¹¹



Şekil 2: A. Fonksiyonel ortodontik tedavisine 10 yaşında başlanmış kız çocuk hastanın intraoral görüntüsü. B. Twin-blok tedavisi sonrası intraoral görüntüsü.

4. Sabit Fonksiyonel Apareylerin Sınıflandırılması

Sabit fonksiyonel apareyler rigid, hibrid ve esnek olmak üzere 3 başlık altında incelenmektedir:

Esnek sabit fonksiyonel apareyler: Jasper Jumper, Amoric Torsion Coils, Adjustable Bite Corrector, Scandee Tubular Jumper, Klapper Super Spring, Bite Fixer, Churro Jumper.

Rigid sabit fonksiyonel apareyler: Herbst, Cantilevered Bite Jumper, MALU,

Flip-Lock Herbst Apareyi, Integrated Herbst Apareyi, Telescope, Magnetic Telescopic Device, Mandibular Protraction Apareyi (MPA), Universal Bite Jumper, BioPedic Apareyi, Mandibular Anterior Repositioning Apareyi (MARA), IST – Apareyi, Ritto Apareyi, Rick – a – nator.

Hibrid sabit fonksiyonel apareyler: Eureka Spring, Twin Force, Forsus, Calibrated Force Module, Alpern Class II Closers.¹²

4.1. Esnek Sabit Fonksiyonel Apareyler

4.1.1. Jasper Jumper

Herbst apareyinin sertlik probleminin üstesinden gelmek için, James Jasper esnek, yeni bir itme cihazı geliştirmiştir. Jasper Jumper da, geleneksel intermaksiller elastiklerin tersine, itici kuvvetlerden yararlanmaktadır.¹³

Jasper Jumper apareyinin esnek olması hastaya hareket imkanı tanıdığından dolayı rigid sabit fonksiyonel apareylere göre daha konforludur. Aynı zamanda diğer ekstraoral ya da intraoral hareketli apareylerle birlikte çalışma olanağı da sunduğundan daha fazla iskeletsel değişiklik elde edilerek tedaviden verimi artar ve tedavi süresi kısalmır. Hasta Jasper Jumper apareyini kullandığı süre boyunca hem gün boyu kuvvet uyguladığından etkisi kesintisizdir hem de lateral çene hareketlerini kısıtlamadan etki gösterir.¹⁴

Hasta uyumu ihtiyacı minimaldir ve Jasper Jumper apareyi daha az rijittir. Sagittal kuvvetlere ilaveten Jasper Jumperin üst molarlar üzerine transversal ekspansiyon yönünde etki eden kuvvet vektörü mevcuttur ve bu kuvvete dikkat edilmesi gerekmektedir. Bir palatak ark ile üst birinci molarların istenmeyen bukkal malpozisyonu önlenebilir. Alt lingual ark kullanımı mandibular ankrajı artırır.¹⁵

McNamara'ya göre, Jasper Jumper ile meydana gelen en belirgin dentoalveolar değişiklik maksiller bukkal segmentin 2,5 mm kadar relatif posterior yönlü hareketidir.¹⁶ Jasper Jumper apareyinin iskeletsel ve dental etkilerini inceleyen çalışmalara göre; maksillanın büyümesini baskılarken mandibulanın ileri yönlü büyümesini stimüle etmiş, maksiller keserlerde ekstrüzyon, maksiller molarlarda intüzyon, mandibular molarlarda ekstrüzyon ve mesiale hareket meydana gelmiştir.¹⁴⁻¹⁷

Jasper Jumper ile Forsus apareyini karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Araştırma sonuçlarında iki apareyle ayrı ayrı tedavi edilen gruplarda benzer

iskeletsel ve dental etkiler elde edilmiş, overjet ve overbiteda iyileşme elde edilmiş ve oklüzal düzlem saat yönünde rotasyona uğramıştır, hastanın artmış profil konveksitesi düzelmiştir. Pupulum ve ark. çalışmasında ise farklı olarak; mandibular keserler Jasper Jumper grubunda daha fazla protrüzyona uğramış, Forsus grubunda alt dudakta hafif protrüzyon görülürken Jasper Jumper grubunda alt dudakta hafif retrüzyon tespit edilmiştir.¹⁸

4.1.2. Amoric Torsion Coil

Biri diğeri içinde olmak üzere iki adet üst aksenal yaydan oluşur ve iki taraflı bir apareydir. Aparey tarafından uygulanan kuvvet miktarı, arktaki sabitleme noktalarına göre orantılıdır.¹⁹

4.1.3. Adjustable Bite Corrector

Çeşitli kapaklar, closed coil spring, nikel titanyum telden oluşan bir apareydir. Oryantasyonunu değiştirmek için alt uç kapağının basit bir 180° dönmesi ile ağız her iki tarafında da kullanılabilir. Yayın merkez lümeninde üretilen itme kuvvetinden sorumlu olan bir nikel titanyum teli bulunur. Tamir ve değiştirme işlemleri hızlı ve kolay bir şekilde gerçekleştirilir. Onarım maliyeti azdır.²⁰

4.1.4. Scandee Tubular Jumper

Bu aparey; konektörler, ballpinler ve tutkalı içeren bir kit içerisinde satılan kaplamalı, intermaksiller torsiyon springidir. Sol ve sağ arasında bir ayırım yoktur. Kaplama, hastalar için daha çekici hale getiren farklı renklerde olabilir. Ortodontist apareyi, yayı uygun görülen uzunlukta keserek uyumlandırır. Bir kırılma meydana geldiğinde, yalnızca tek tek bileşenlerin değiştirilmesi gerekir. Kaplama yapıldıktan sonra kalın olma riski vardır.¹⁹

4.1.5. Bite Fixer

Bu yeni bir intermaksiller coil springdir. Yay ve uç bağlantı parçası arasında kırılmayı önlemek için yayın bağlantı ucuna tutturulur ve sıkılır. Poliüretan boru yay içinde, yiyecek birikimi olmasını önler.²¹

4.1.6. Churro Jumper

Etkileri ve çalışma düzeneği Jasper Jumper ile benzerlik göstermesine rağmen, mesial ve distal uçlarında sıkıştırılabilir açık heliksler ile sonlanan kollar maksillada headgear tüpüne pin ile sabitlenmesine imkan tanımaktadır. Mandibular arka ise, kanin braketi distaline pens yardımı ile sıkıştırılmaktadır. Jasper Jumper apareyinden farklı bir diğer özelliği, tek

tarafı olarak da kullanılabilir. Ankraj arttırılması gereken ya da Sınıf III maloklüzyona sahip olgularda da kullanılabilirken, ağız açıklığını kısıtlaması ve daimi dişlenme dönemindeki yetişkin hastalarda kullanılması gerektiği unutulmamalıdır.²²

4.2. Rigid Sabit Fonksiyonel Apareyler

4.2.1. Herbst Apareyi

1905 yılında Emil Herbst tarafından ortaya atılmış, daha sonraları 1979 da Pancherz bu apareyi tekrar söz konusu haline getirmiş, apareyin dental ve iskeletsel yapılar üzerine olan etkilerini incelemiştir. Pancherz'ın Herbst apareyi ile elde ettiği hasta sonuçlarına göre; altı ay sonra bütün hastalarda Sınıf I maloklüzyon, mandibulanın boyundaki artış üst molarların distal yönde hareketi ve alt molarların mesial yönde hareketi sonucu meydana gelmiştir, overjetin düzelmesi ise mandibulanın boyundaki artış ve alt keserlerin mesial hareketi sonucu oluşmuştur.^{12,23}

Herbst apareyi ile yukarıda sayılan etkileri elde ettikten sonra relap oranını en aza indirmek için geç dönem hastalarda tercih edilmesi gerekmektedir. Karma dentisyon dönemindeki hastalarda, belirgin bir tüberkül-fossa ilişkisi olmadığından, bu dönemde kullanılacak Herbst apareyi etkileri kalıcı olamayacaktır. Relaps oranı pubertal dönem ya da post-pubertal dönem hastalarda %8 iken, prepubertal dönemde Herbst ile tedavi edilmiş hastalarda bu oran %30'dur. Bu nedenle, Herbst apareyi ile elde diledik etkilerin kalıcı olması, relap oranının minimum ve en ideal tedavi etkinliğinin sağlanması amaçlanıyorsa pubertal ya da postpubertal dönemde tercih edilmesi gerekmektedir.²³

4.2.2. Cantilevered Bite Jumper

Herbst apareyinin direk olarak mandibular molar bantlara bir cantilever kolu ile monte edilmesiyle oluşur. Bu durum, kuronların maksiller ve mandibular molarlara takılması gerektiği anlamına gelir. Mandibular paslanmaz çelik kuronlara tutturulmuş cantileverin dezavantajı, hastanın yanağına etki eden vida mekanizmasının kalınlığıdır. Önceden kaynaklanmış vida mekanizmaları ve 7 farklı büyüklükteki kronlarda cantilever kolları bulunan kit formunda mevcuttur.¹⁹

4.2.3. Universal Bite Jumper

Herbst'e benzer, ancak küçük boyutlu ve çok amaçlıdır, hem karma hem de daimi dişlenmede, Sınıf II veya III maloklüzyonlarda tedavinin her

aşamasında kullanılabilir. Laboratuar hazırlığı gerekmez. Hastanın ağzına yerleştirilir ve istenen mandibular ilerletilmesi için uygun uzunlukta kesilir.²⁴

4.2.4. IST Apareyi

Intraoral horlama tedavisi apareyi, uyku sırasında inhalasyon problemleri olan hastayı (örn. obstrüktif uyku apnesi) tedavi etmek için geliştirilen yeni bir apareydir. IST apareyi, farengial bölgedeki tıkanmayı azaltan mandibulayı ileri doğru hareket ettirerek horlamayı engeller.¹⁹

4.3. Hibrid Sabit Fonksiyonel Apareyler

4.3.1. Eureka Spring

1974 yılında Northcutt'un ileri attığı bir görüşe göre, 1997 yılında DeVindcenzo ilk arklar arası sıkıştırma yayını tasarlamıştır. Eureka spring 60mm'ye kadar ağız açılmasına izin verir. Sistemdeki elemanları ise; üçlü teleskop sistemi, esnek ve yuvarlak ataşmanlar ve aygıtın yerinden çıktığı durumda bile ayrılmayan üzeri kaplı bir sarmal yaydan oluşmaktadır.¹²

Tedavi sırasında kuvvetin yönü ve şiddeti değiştirilebilir, Sınıf III tedavide de Sınıf II tedavide olduğu gibi rahat kullanılabilir. Parçaları ayrı ayrı satılır ve diğer arklar arası sıkıştırma sistemlerinden ucuzdur. Dezavantajları ise; yayın yerleştirilmesi ile ilgili teknik zorluklar, iç yayın kırılması ve buna bağlı pistonun değiştirilme ihtiyacı, molarları bantlama ve ekstra bir yuvarlak tüp gerektirmesi sayılabilir. Bu aparey ile oluşturulan kuvvet Forsus ve Twin Force'un %75'i kadardır (150-175g/cm²). Tedavi süresinin uzaması tedavi sonrası nüksü azaltmaktadır.²⁵

4.3.2. Forsus

2001 yılında Bill Vogt tarafından geliştirilen Forsus apareyi; yanakların yarananmasını önleyen saydam plastik ile kaplı NiTi yaydan, 28, 31, 34 ve 37mm olarak 4 farklı boyda üretilen bu aparey Jasper Jumper ile benzer dental ve iskeletsel etkilere sahiptir. Bu aparey, hafif sayılabilecek dental Sınıf II maloklüyonlarda elastikler yerine hasta kooperasyonunu ortadan kaldırmak için tercih edilirken, ağır iskeletsel maloklüzyonlarda ise Herbst apareyi yerine tercih edilebilir (Şekil 3).^{26,27}



Şekil 3: A. Forsus apareyi ile tedavi öncesi intraoral görüntü. B. Forsus apareyi ile tedavi sonu intraoral görüntü.

Forsus bir tür Eureka yayı olup, sıkıştırma yayının molar tüpün dış tarafına bağlanması ile piston sisteminin bağlantı noktası olan dirsek kısmına itici bir kuvvet uygulayan bir yay sistemidir. Bu modifikasyon sayesinde daha uzun yay kullanılabilir. Bu modifikasyon, yayın ömrünü uzatırken Eureka yayına göre kalınlığı %40, boyu ise 5mm uzatır. Bu artan boyut, daha kısa yay kullanılmasını gerektiren Sınıf III tedavisi için kontraendikedir. Bütün arklar arası sıkıştırma yaylarına göre kırılma olasılığı en düşük olmaktadır. Bundan dolayı geniş bukkal vestibül ve gevşek perioral kaslara sahip Sınıf II hastalarda avantajlıdır. Ancak boyunun uzun olması nedeniyle, küçük yüz hatlarına ve aktif perioral kaslara sahip hastalarda kullanımı kısıtlıdır. Sınıf III tedavisinde üreticiler tarafından tavsiye edilmemektedir. Geniş çapı, uzunluğu, ağız çok açıldığı zaman parçalarının ayrılması ve maliyeti belli başlı dezavantajlarıdır.²⁸

Forsus ve Jasper Jumper apareylerini Sınıf II Bölüm I maloklüzyona sahip 48 hastayı rastgele üç gruba ayırarak tedavi etkilerini karşılaştıran bir çalışmada karşılaştırmaların sonucunda; her iki apareyin benzer dental, iskeletsel ve yumuşak dokuda profil değişimlerine yol açtığı tespit edilmiştir. Dentoalveolar değişimler iskeletsel değişimlerden daha fazla görülmüştür. Hem Forsus hem Jasper Jumper grubunda; üst keselerde ekstrüzyon, alt keselerde protrüzyon ve intrüzyon, üst birinci molarlarda intrüzyon, alt birinci molarlarda ekstrüzyon olarak dental değişimler elde edilmiştir. Her iki grupta da yüz yüksekliklerinde görülen artış, alt dudak ve pogonion noktasının anteriora taşınması ve mandibulanın anteriora yaptığı rotasyon ile birlikte profil konveksitesi azalmıştır, böylece yüz görünümünde iyileşme olduğu sonucuna ulaşılmıştır²⁹

4.3.3. Twin-Force

Twin-force, çift teleskopik yay sistemi içermesi ile diğer sabit fonksiyonel apareylerden farklıdır. Her parçanın da distal kısımlarına kaydırıcı ataçmanları yerleştirilmiştir. Parçanın proksimalinden kollar uzanıp ark tellerine bağlanır. Twin-force'un mesial ucu direkt ark teline bağlanırken, distal ucu ya tel bükülüp molar tübün içinden geçirilir ya da ataçman ile

direkt ark teline bağlanır. Ağız 60 mm açıldığı zaman, hala yeterli açılması için apareyde fazlalık mevcuttur. Bu avantajı sayesinde daha kısa bir Twin-force maksiller 1. molarların mesialine bağlanarak kullanılabilir. Bu durum, kuvvetin vertikal komponentini de önemli oranda artırır. Böylece, sagittal düzeltmenin yanında çok daha fazla intrüzyon elde edilmiş olur (Şekil 4).²⁸



Şekil 4: A. Twin-force ile tedavi öncesi intraoral görüntü. B. Twin-force ile tedavi sonu intraoral görüntü.

Avantajları arasında; ağız açıklığına daha fazla izin verdiği için daha kısa modelin kullanılabilmesi, molar tüp ya da bant olmadan kullanılabilmesi ve minimum alete gereksinim duyması sayılabilir. Ek olarak Twin-force'un Sınıf III maloklüzyonlarda kullanılması ve yerleştirilmesi teknik olarak Eureka Spring kadar zor değildir. Dezavantajları ise; boyutlarından dolayı bazı hastalarda kullanılamaması, ikiz kaydırma mekanizmasının dönmesi ile kapanış ve oklüzyonun olumsuz yönde etkilenmesi, daha fazla intrüzyon kuvvet uygulaması ve kırıldığı zaman bütün apareyin değiştirilme gerekliliğidir. Kompleks bir tasarım olduğu için de daha pahalıdır.²⁸

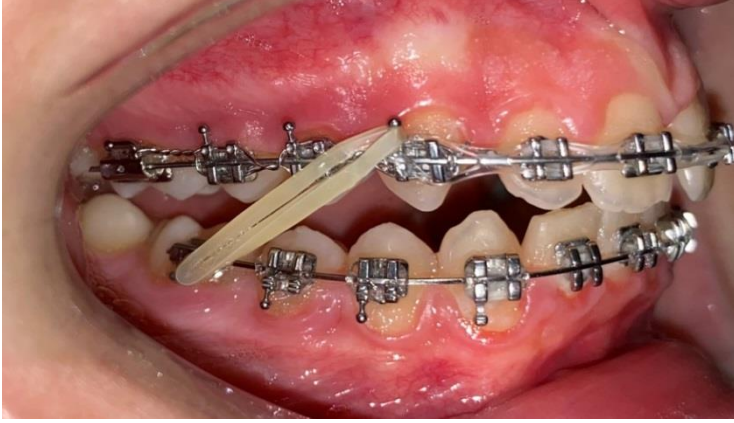
4.3.4. Power Scope

Apareyi kullanırken Sınıf II düzeltimi için standart tedavi protokolleri kullanılır. Power Scope, nikel karşı ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olan, tehlikeli periodontal durum veya tam kalıcı dişlenme yokluğu olan hastalar için kontrendikedir.³¹

5. Sınıf II Elastikler

Sınıf II maloklüzyon, hastaların ortodontik tedavi talep etmelerinin başlıca nedenidir. Hafif ve ağır arasında değişen dişsel ve iskeletsel faktörlerin birleşimi bu maloklüzyonun birden fazla karakterini oluşturur. Diğer faktörlerin yanı sıra, tedavi protokolleri maloklüzyon şiddeti ve hasta uyumuna göre geniş ölçüde değişebilir. Sınıf II maloklüzyonu tedavi etmek için bir takım ortodontik teknikler ve aletler vardır; bunlar arasında Sınıf II elastikler de yer alır. Çok sık kullanılmalarına rağmen, bazı yazarlar Sınıf II elastiklerin bazı yan etkilerinden bahsetmişlerdir, örneğin mandibular ankraj

kaybına, mandibular kesici dişlerin proklinasyonuna. Bu yan etkilerden bazıları, maksiller kesicilerin ekstrüzyonu ve artan diş eti görünümünden dolayı daha da kötüleşmiş gülümseme estetiğinin oluşması sayılabilir. Bu yüzden intermaksiller elastikler asgari düzeyde tercih edilmektedir (Şekil 5).³²

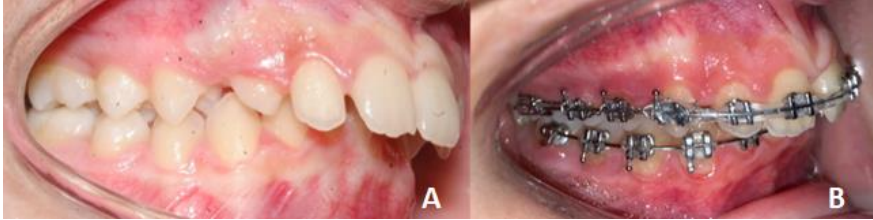


Şekil 5: Sınıf II intraoral elastik uygulanması.

Sınıf II elastiklerin etkileri büyük çoğunlukla dentoalveolar olmak üzere; maksiller kesici dişlerin lingual tipping, retrüzyon ve ekstrüzyonu; mandibular kesici dişlerin labial tipping ve intrüzyonu, mandibular molarların mesializasyonu ve ekstrüzyonudur. Bu etkiler uzun vadede, fonksiyonel apeareyler tarafından üretilenlerle benzerlik gösterir.³²

5.1. Sınıf II Elastiklerin Dentoalveolar Etkileri

Sınıf II elastiklerin dentoalveolar etkisi olarak; alt molarlarda mesializasyon, alt keserlerde mesializasyon ve protrüzyon, üst keserlerde distalizasyon ve retrüzyon, alt molarlarda ve üst keserlerde ekstrüzyon, mandibular ve okluzal düzlemlerin saat yönünde rotasyonu tespit edilmiştir (Şekil 6).³³



Şekil 6: A. Sınıf II kanin ve molar ilişkiye sahip hastanın tedavi başlangıcı intraoral görüntüsü. B. Sınıf II elastik kullanımı sonucu Sınıf I kanin ve molar ilişki elde edildiği gösterilmiştir.

Literatürde, intermaksiller elastiklerin dentisyonun anteroposterior ilişkisinin düzeltilmesinde etkili olmasına rağmen, istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkabileceği iyi bir şekilde belgelenmiştir. Çoğu yazar, Sınıf II elastiklerin kullanımına özgü vertikal kuvvet vektörünün olumsuz sonuçlarından bahseder. Bu vertikal kuvvet, maksiller kesici dişleri ve mandibular molarları ekstrüze eder ve bunun sonucunda okluzal düzlemin posterior rotasyonuna sebep olur. Horizontal kuvvet vektörünün, mandibular birinci molar dişlerinin mesial rotasyonuna, mandibular anterior dişlerin prokline edilmesine ve tüm alt dental arkın anteriora yer değiştirmesine neden olduğu gösterilmiştir. Ek olarak maksiller kesici dişler üzerindeki etki, hastanın gülümseme çizgisini, aşırı dişeti dokusunun görülmesine neden olacak şekilde olumsuz yönde etkileyebilir ve alt kesici dişlerin prokline ve protrüze olmasına neden olabilir.³⁴

Ellen³⁴, BioProgressive tekniği geliştirerek Sınıf II elastiklerin bu istenmeyen etkilerini indirmeyi amaçlamıştır. Mandibular molar dişleri mandibular bukkal kortikal kemiğe yakın bir pozisyonda yerleştirmek için mandibular ark teline uygun bükümler yerleştirmeyi savunmuştur. Bunu “kortikal ankraj” olarak adlandırmak için alt birinci molar distolinguale rotasyon, distale tipping ve bukkal kök torku verilir, böylece kökler bitişik kortikal kemiğin altına uzanır. Bu alan, mandibulanın eksternal oblik çizgisi nedeniyle daha fazla kemik yoğunluğu gösterir. Alt birinci molar köklerini daha yoğun kortikal kemiğe bitişik olarak yerleştirerek, ankrajın geliştirildiğine inanılır, böylece molar dişlerin hareketi en aza indirilmiş olur.³⁴

6. Sabit Fonksiyonel Apareyler Ve Sınıf II Elastiklerin Karşılaştırma Çalışmaları

Karşılaştırmalı çalışmaların bulgularının özetlenmesi uzun vadede, Sınıf II elastiklerinin ve diğer hareketli veya sabit fonksiyonel apareylerin Sınıf II maloklüzyon tedavisinde etkileri arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Sınıf II elastikleri tarafından üretilen değişikliklerin uzun vadede fonksiyonel apareyler tarafından üretilenlere benzer olduğunu göstermiştir. Kısa dönem yapılan çalışmalarda ise, Herbst apareyi ile elastiklere göre daha fazla iskeletsel değişim elde edilmiştir. Bu fark büyük olasılıkla; Herbst apareyi sabit olduğundan ve bu nedenle günde 24 saat boyunca sürekli hareket ettiğinden, elastikler ise sadece pozisyona yerleştirildiğinde etki ettiklerinden oluşmuştur. Elastiklerin günde 24 saate kadar kullanılması önerilse de, hastalar onları fonksiyonel apareylerde olduğu gibi önerilen zamanın daha altında bir süre kullanmaktadırlar. Bu çalışmalar; yalnızca Sınıf II elastiklerinin Sınıf II maloklüzyonların düzeltilmesinde etkili olduğunu değil, aynı zamanda bu apareylerin ürettiği değişikliklerin

fonksiyonel apareylerdeki benzer olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, Sınıf II elastikler kesinlikle Sınıf II maloklüzyonları düzeltmek için ek bir tedavi seçeneğidir.³²

Fonksiyonel apareylerin, Sınıf II elastiklerle karşılaştırıldığında esasen iskeletsel etkisi olduğu inancı, güçlü bilimsel kanıtlara dayanmamaktadır. Bazı yazarlar, çok az kanıtın fonksiyonel apareylerin özellikle uzun vadede mandibular büyümeyi önemli ölçüde etkilediği iddiasını desteklediğini belirtmiştir. Diğerleri, fonksiyonel apareylerin en önemli tedavi etkilerinin dentoalveoler değişikliklerle sınırlı olduğunu belirtmiştir.³²

Herbst apareyi ile Sınıf II elastiklerin karşılaştırıldığı kısa dönem bir çalışmada overjet meydana gelen azalmanın, Herbst grubunda %51 ve Sınıf II elastik grubunda %4 oranında meydana gelen iskeletsel iyileşme ile olduğu tespit edilmiştir.³⁵

Eureka Spring ve Sınıf II elastiklerin tedavi etkilerinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada; karşılaştırma yapılırken her iki grupta 22 hastanın bulunduğu toplamda 44 hastadan elde edilmiş lateral sefalometrik röntgenler üzerinde ölçümler yapılmıştır. Bu ölçümlerin sonucunda SNA açısının her iki grupta da azaldığı tespit edilmiştir. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.³³

Fonksiyonel ortodontik tedavi görmemiş Sınıf II hastalarda, A noktasının ortalama olarak 6,8 mm anterior repozisyona uğradığı bildirilmiştir. Bildirilen araştırmalarda, hem elastikler hem de Eureka Spring apareyi maksillanın anteriora ilerlemesini tamamiyle durduramamış, ancak büyümesini baskılamıştır. Sonuç olarak; Sınıf II maloklüzyonların tedavisinde kullanılan Eureka Spring apareyi, Sınıf II elastiklerle benzer dentofasiyal etkilere sahiptir. Eğer hastanın ortodontik tedaviye uyum sorunu varsa, Eureka Spring apareyi Sınıf II elastiklerle yapılacak tedavi yerine başarılı bir alternatif oluşturmaktadır.³⁶

Sınıf II elastikler ve Forsus apareyinin tedavi etkilerinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada; maksilla ve mandibula elastikler grubunda mesial olarak 1,5 mm ve 3,8 mm hareket etmiş; ortalama apikal kaide değişimi 2,3 mm olmuştur. Maksiller molar, mesial olarak 0,6 mm ve mandibular molar, mesial olarak 0,7 mm hareket etmiştir. Üst kesici mesiale 0,3 mm, alt kesici mesiale 0,8 mm hareket etmiştir. Toplam kesici değişimi 2,8 mm olmuştur. Forsus grubunda, maksilla mesial olarak 1,7 mm, mandibula ise mesial olarak 4,4 mm; ortalama apikal baz değişimi 2,6 mm olmuştur. Maksiller molar, mesial olarak 1,2 mm, mandibular molar, mesial olarak 1,8 mm. Toplam molar değişim 3,2 mm olmuştur. Üst kesici, mesial olarak 0,7 mm ve alt kesici, mesial olarak 1,2 mm hareket etmiştir. Forsus grubu, 1,1 mm daha fazla mesial hareket ve 0,8 mm daha fazla molar düzeltme göstermiştir.

Tedavi sırasında, mandibula ve maksilla mesial olarak hareket ederken mandibula her iki grupta da maksilladan daha fazla hareket etmiştir. Üst molar dişleri ve üst-alt kesici dişler, her iki grupta da aynı miktarlarda benzer şekilde hareket etmiştir. Forsus grubunun, elastik grubundan daha az vertikal değişim yarattığı bulunmuştur. L1-GoMe angulasyonundaki değişiklik Forsus apareyi grubunda elastik gruba göre 2.5 daha büyüktü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.³⁰

Nelson ve ark.'nın çalışmasının amacı, Sınıf II elastikler ve sabit bir fonksiyonel aparey olan Herbst ile tedavi edilen hastalarda, iskeletsel ve dental olarak tedavi etkilerini karşılaştırmaktır. Sınıf II Bölüm 1 maloklüzyonu olan 34 erkek hasta tedavisi incelenmiştir. Lateral radyografiler tedavinin başlangıcında ve 12 ay sonra alınmıştır. Elastik grubunda, maksilla Herbst grubundan 1 mm daha ilerlemiş, mandibula ise Herbst grubunda elastik grubundan 1 mm daha fazla ilerlemiştir. Herbst grubundaki iskeletsel gelişim, elastik grubundaki değişiklikleri ortalama 2.0 mm daha fazladır. Elastik grubundaki overjet azalması, çoğunlukla dental değişimlerden dolayı Herbst grubundan daha büyük (2.1 mm) bulunmuştur. Molar düzeltme her iki grupta da benzerdir, ancak elastik grubunda iskeletsel gelişimi, Herbst grubundaki % 66'ya göre % 10 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları olarak, elastik ve Herbst tedavisindeki Sınıf II düzeltmelerine katkıda bulunan değişikliklerin iskeletsel ve dişsel olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, iskeletsel değişiklikler Herbst ile tedavi edilen grupta daha büyüktür. Birçok araştırmada, Sınıf II elastiklerin sabit fonksiyonel apareylere göre daha fazla alt keser protrüzyonuna neden oldukları belirtilse de, keser dişlerin eğiminde görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.^{30,37,38}

Fonksiyonel aparey tedavisi ile elde edilen etkiler intermaksiller elastiklerle benzer olmakla birlikte; apareylerle daha çok iskeletsel değişim elde edilirken, intermaksiller elastiklerle daha çok dentoalveolar değişim elde edildiği sonucuna varılmıştır. Kısa dönemde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, Sınıf II elastiklerle sabit fonksiyonel apareyler arasında farklılıklar görülmüşse de, uzun dönem çalışmalarda iki grupta da benzer iskeletsel ve dişsel değişimlere ulaşılmıştır. Tedavi yöntemine karar verirken, hastanın tedaviye olan uyumunun, dişsel ve iskeletsel bozukluğun derecesinin ve hastanın kooperasyonunun ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.³³

7. Referanslar

- [1] Sofitha M. D. & Mohamed Iqbal J. (2019). Functional Appliances: Origins, the Present & the Future. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 18(5), 65-68, doi: 10.9790/0853-1805046568.

- [2] Petrovic A. G. & Stulzman J. J. (1997). Research methodology and findings in applied craniofacial growth studies. In: TM Graber, Thomas Rakosi, Alexandre Petrovic: Dentofacial Orthopaedics with Functional Appliances.
- [3] Petrovic A. G., Stulzman J. J. & Oudet C. L. (1986). Control process in the postnatal growth of mandibular condyle cartilage. *Rev Iberoam Ortod*, 6(1), 11-58.
- [4] Verma N., Garg A., Sahu S., Choudhary A. S. & Baghel S. (2019). Fixed functional appliance-A Bird's Eyeview. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 18(3), 67-83, doi: 10.9790/0853-1803056783.
- [5] Coben S. E. (1966). Growth and class II treatment. *Am J Orthod*, 52(1), 5-26, doi: 10.1016/0002-9416(66)90093-5.
- [6] Faubion B. H. (1966). Treatment analysis and diagnosis: A review of the literature, *Am J Orthod*, 52(2), 103-25, doi:10.1016/0002-9416(66)90003-0.
- [7] Kessel S. P. (1973). The rationale of maxillary premolar extraction only in Class II therapy. *Am J Orthod*, 49, 276.
- [8] McIver L. W. (1971). Five steps to better treatment in Class II treatment, *Am J Orthod*, 48, 175.
- [9] Graber T. M. (1969) Current orthodontic concepts and techniques, WB Saunders Co, Philadelphia.
- [10] McNamara J. A. & Bryan F. A. (1987). Long term mandibular adaptations to protrusive function. *Am Orthod Dentofac Orthop*, 92(2), 98-108, doi: 10.1016/0889-5406(87)90364-7.
- [11] Ruf S. & Pancherz H. (2004) Orthognatic surgery and dentofacial orthopedics in adult Class II Division 1 treatment: Mandibular sagittal splint osteotomy versus Herbst appliance. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 126(2), 140-52, doi: 10.1016/j.ajodo.2004.02.011.
- [12] Özel N. & Aksoy A. (2011). Functional orthopedic appliances used in the treatment of Class II malocclusion. *Smyrna Tıp Dergisi*, 48-52.
- [13] Verma N., Garg A., Sahu S., Choudhary A. S. & Baghel S. (2019). Fixed functional appliance-A Bird's Eyeview. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 18(3), 67-83, doi: 10.9790/0853-1803056783.

- [14] Üner O., Yüksel S. & Meral O. (1995). İskeletsel 2. Sınıf Uygulamalarda Jasper Jumper Uygulaması, G.Ü. Dişhek. Fak. Der, 12(1), 87 – 95.
- [15] Graber T. M. & Neumann B. (1984). Removable Orthodontic Appliances.
- [16] Blackwood H. O. (1991). Clinical Management of the Jasper Jumper. *J Clin Orthod*, 25(12), 755-60.
- [17] Orgun A., Küçükkeleş N. & İlhan I. (2007). Treatment efficiency in skeletal Class II patients treated with the Jasper Jumper. *Angle Orthod*, 77(3), 449-56, doi:10.2319/0003-3219077[0449: TEISCI] 2.0.CO;2.
- [18] Pupulim D. C. , Henriques J. F. C. , Freitas K. M. S. , F.P.H. Fontes F. P. H. & Fernandes T. M. F. (2022). Class II treatment effects with fixed functional appliances: Jasper jumper vs. Forsus fatigue resistant device, 25(1), 134-141. doi: 10.1111/ocr.12515.
- [19] Zenter A. (2006). The problem of compliance in orthodontics. Orthodontic treatment of the Class II noncompliant patient: current principles and techniques. Elsevier, 9, 14.
- [20] West R. P. (1995). The adjustable bite corrector. *J Clin Orthod*, 29(10), 650-7.
- [21] Awbrey J. J. (1999). The bite fixer. *Clin Impressions*, 8, 10-17.
- [22] Castañón R., Valdes M. S. & White L.W. (1998) Clinical use of the Churro Jumper. *J Clin Orthod*, 32(12), 731-45.
- [23] Pancherz H. (2003). History, background and development of the Herbst Appliance. *Seminars in Orthodontics*, 9(1), 3-11.
- [24] Calvez X. (1998). The universal bite jumper. *J Clin Orthod*, 32(8), 493-500.
- [25] Devincenzo J. (1997). The Eureka Spring: A new interarch delivery system. *J Clin Orthod*, 31(7), 454-67.
- [26] Giorgio C., Tomas L., Ghislanzoni H., Alvetro L., & Franchi L. (2014). Treatment and posttreatment effects induced by the Forsus appliance. *Angle Orthod*, 84(6), 1010-7, doi: 10.2319/112613-867.1

- [27] Arasa I. & Paşaoğlu A. (2017). Class II subdivision treatment with the Forsus Fatigue Resistant Device vs intermaxillary elastics. *Angle Orthod*, 87(3), 371-376, doi: 10.2319/070216-518.1.
- [28] Graber J.W., Vanarsdall R. L., Vig K. W. & Huang G. J. (2005). *Orthodontics: Current Principles and Techniques*, ed 4, St Louis, Mosby.
- [29] Karaçay Ş., Akın E., Ölmez H., Gurton A. U. & Sagdic D. (2006). Forsus Nitinol Flat Spring and Jasper Jumper corrections of Class II division 1 malocclusions. *Angle Orthod*, 76(4), 666–72.
- [30] Jones G., Buschang P. H., Kim K. B. & Oliver D. R. (2008). Class II nonextraction patients treated with the Forsus Fatigue Resistant Device versus intermaxillary elastics. *Angle Orthod*, 78(2), 332-38, doi: 10.2319/030607-115.1.
- [31] Öztoprak M. O., Nalbantgil D., Uyanlar A. & Arun T. (2012). A cephalometric comparative study of class II correction with Sabbagh Universal Spring (SUS²) and Forsus FRD appliances. *Eur J Dent*, 6(3), 302-10.
- [32] Janson G., Sathler R., Fernandes T. M., Branco N. C. & Freitas M. R.. (2013). Correction of Class II malocclusion with Class II elastics: A systematic review, *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 143(3), 383-92, doi: 10.1016/j.ajodo.2012.10.015.
- [33] Yıldırım E. & Karaçay Ş. (2015). Comparison of dentofacial effect of the Eureka Spring and intermaxillary elastics in the treatment of Class II malocclusions. *Gülhane Tıp Derg*, 57, 284-89.
- [34] Ellen E. K., Schneider B. J., & Sellke T. (1998). A comparative study of anchorage in bioprogressive versus standard edgewise treatment in Class II correction with intermaxillary elastic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 114(4), 430-6, doi: 10.1016/s0889-5406(98)70189-1.
- [35] Nelson B., Hansen K. & Hägg U. (1999). Overjet reduction and molar correction in fixed appliance treatment of Class II, division 1, malocclusions: sagittal and vertical components. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 115(1), 13-23, doi: 10.1016/s0889-5406(99)70311-2.
- [36] You Z. H., Fishman L. S., Rosenblum R. E. & Subtelny J. D. (2001). Dentoalveolar changes related to mandibular forward growth in untreated Class II persons. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 120(6), 598-607, doi: 10.1067/mod.2001.119801.

- [37] Nelson B., Hansen K. & Hägg U. (2000). Class II correction in patients treated with class II elastics and with fixed functional appliances: a comparative study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 118(2), 142-9, doi: 10.1067/mod.2000.104489.
- [38] Nelson B., Hägg U., Hansen K., & Bendeus M (2007). A long-term follow-up study of Class II malocclusion correction after treatment with Class II elastics or fixed functional appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 132(4), 499- 503,doi: 10.1016/j.ajodo.2005.10.027.



Scientific Researches in Health Sciences

CHAPTER 05



Periodontal Hastalıklarda Genomik ve Proteomik Yaklaşımlar

(Esra Ercan, Hilal Şehitoğlu)

Periodontal Hastalıklarda Genomik ve Proteomik Yaklaşımlar

Esra Ercan¹, Hilal Şehitoğlu²

¹*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD,
E-mail: esraercan@comu.edu.tr*

²*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD
E-mail: hilals@comu.edu.tr*

1. Giriş

Periodontal hastalıklar, periodonsiyumun enfeksiyon ve inflamasyonu ile karakterize, periodonsiyumda doku kaybı ve devamında da diş kaybıyla devam eden hastalıklardır. Periodonsiyum, dişin etrafını saran ve destekleyen özelleşmiş birtakım dokulardan oluşur. Bu dokular; diş eti, alveol kemiği, sement ve periodontal ligamenttir. İlk başlangıçta dental plağa karşı non-spesifik bir cevap olarak “Gingivitis” oluşur. Geri döndürülebilir ve sadece diş etini etkileyen gingivitis, tedavi edilmediği takdirde ataçman ve kemik kaybıyla ilerleyen “Periodontitis” e dönüşebilir. Periodontitis kronik, multifaktöriyel, inflamatuvar bir hastalıktır. Konak kaynaklı inflamasyon sonucu diş destek dokularında yıkım oluşur (1). Periodontal hastalıklar oldukça yaygındır ve Gingivitis global popülasyonun %90’ını etkileyebilmektedir (2). Periodontitis ise Dünya’da en yaygın görülen 6. kronik hastalıktır (3). Periodontitis sadece kişinin yaşam kalitesini bozmakla kalmıyor, aynı zamanda sistemik sağlığını da olumsuz etkilemektedir (4). Periodontal medicine alanında yapılan çalışmalar sonucunda günümüzde periodontitisin 50 farklı sistemik hastalık ve durumla ilişkili olduğu bilinmektedir (5).

Çoğu hastalığın gelişimi için risk altında olan bireyler arasındaki farklılıkların önemli bir kalıtsal bileşene sahip olduğu artık yaygın bir şekilde kabul edilmektedir. Çevresel faktörler (ör: diyet, sigara) ile kişinin genetik yatkınlığının etkileşimi o kişinin sağlık durumunu belirler (6, 7). Bu karmaşık değişkenlerin kombinasyonu, bir hastalığın kişiyi etkileyip etkilemeyeceğini, hastalığın ilerleme hızı ve şiddetini, bu kişinin farklı tedavilere nasıl cevap vereceğini belirler. Bazı hastalıklarda (ör: muscular dystrophy, kistik fibrozis) genetik bileşen baskın, çevresel faktörler ise sadece minör rol oynar. Bazen de hastalığa yatkınlık veya hastalık ilerlemesinde çevresel faktörler çok önemli, kişinin DNA’sıyla taşınan varyasyonların etkisi çok azdır. İnsan hastalıklarının çoğu, bu iki uç noktanın ortasına denk gelir ve her ikisi de çok önemli roller oynar (8).

2. Periodontal Hastalıklarda Genetik Faktörlerin Önemi

Çoğu periodontitis hastası bu kompleks genetik-çevresel faktörler modeline uyar. Konak immün sistemi zamanla değişebilir ve yaşam biçimi ile ilgili faktörlerden, yaştan ve diğer hastalıklardan olumlu veya olumsuz etkilenebilir. Ayrıca epigenetik etkiler ve somatik mutasyonlar sonucu yaşam boyunca konağın genetik cevapları farklılaşabilir. Tüm bunlar, periodontitisin kompleks yapısını anlamamıza yardımcı olmaktadır (8).

Tek gen mutasyonlarının neden olduğu bir avuç çok nadir sendrom haricinde, kanıtlar, DNA'daki kalıtsal varyasyonun, bu hastalıktan kimin etkilendiğine ve kimin sağlıklı olarak kaldığını belirlemede kabaca çevreninkine eşit bir role sahip olduğunu göstermektedir (9). Bununla birlikte, bu geniş genellemenin ötesinde ve bugüne kadar bildirilen yüzlerce genetik polimorfizm çalışmasına rağmen, hangi spesifik genlerin önemli olduğuna dair bilgimiz son derece sınırlıdır. Bireysel genetik farklılıkların, hastaların alternatif tedavilere nasıl tepki verdiklerini belirlemedeki rolü hakkında daha da az şey biliyoruz. Ancak, bu bilgiler "Kişiselleştirilmiş" periodontal tedavi stratejilerinde ve günümüzde sağlık hizmetinin neredeyse diğer tüm alanlarında her şeyin iyileştirilmesinde giderek daha önemli bir rol oynuyor (7).

Periodontitis patogenezi modelinde sadece spesifik bakterilerin varlığı değil, yatkın konak da önemli yer tutmaktadır. Belli bireylerin diğerlerine göre daha çok risk altındadır. Periodontitis gelişimi için yüksek risk grubu konsepti konusu, Periodontal hastalığın doğal tarihini inceleyen çalışmalar ile de teyit edilmiştir. Bu konuda klasikleşmiş olan bir çalışma dental tedaviye erişimi ve oral hijyen alışkanlığı olmayan Sri Lanka'lı çay işçilerinde yapılan bir çalışmadır (10).

Bu çalışmaya göre, 3 alt grup tanımlanmıştır. İlerleme görülmeyen bir grup (%11), orta derecede ilerleme gösteren bir grup (%81) ve periodontal yıkımı hızlı ilerleyen bir grup (%8). Bu bilgiyle başlayan süreçte, konak yatkınlığının genetik bir arka planı olabileceği düşüncesi doğmuştur. Konağın antimikrobiyal cevabı kısmen genler tarafından tanımlanır ve popülasyonda değişiklik gösterebilir. Konağın antimikrobiyal cevabı, bu cevabın yolaklarını kodlayan genlerdeki genetik varyantlar, aynı zamanda konağın bağışıklık sistemi tarafından hedeflenen bakteriyel faktörlerdeki genetik varyantlar, bağışıklık sistemi, çevre ve yaşamsal faktörler arasındaki ilişkiye ciddi zarar verebilir.

2.1. Agresif Periodontitis ve Kalıtsallık

Agresif (Erken Başlayan) Periodontitiste kardeşlerde sıklıkla benzer tablo gözlenir. Bu konudaki en geniş çaplı çalışmaya, agresif periodontitisli 227

proband (ailede genetik olarak etkilenmiş ilk vaka) dahil olmuştur (11). Bu 227 kişiden 104'ünün en az 1 birinci dereceden yakını da klinik olarak incelenmiştir. Sağlıklı birey ve 527 vaka içeren 100 aileye segregasyon analizi yapılmıştır. Segregasyon analizi, bir fenotipin kalıtsal olup olmadığını belirlemeye yarayan bir genetik analiz yöntemidir. Vakaların ailesel segregasyonu, periodontitise yatkınlıkta genetik faktörlerin önemli olabileceğini belirtmektedir ancak segregasyon analizi sonuçları, oral hijyen, diyet ve sigara gibi ortak risk faktörlerine maruziyeti de yansıtacağından dolayı dikkatli yorumlanmalıdır. Ailerlerde belirli enfeksiyöz ajanlar da kümelenebilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, ailedeki fert sayısının az olması gibi istatistiksel olarak örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması gibi metodolojik olarak yapılabilecek hatalar göz önüne alınmalıdır.

2.2. İkiz Çalışmaları

Monozigot ikiz çalışmaları da hastalıktaki genetik faktörleri belirlemenin diğer bir yöntemidir. Periodontitisin, erken başlayan ve şiddetli ilerleyen formu olan agresif periodontitiste, hastalığa yatkınlığı etkilemekte olan genetik faktörlerin analizinde bu hastalık fenotipini tespit etmek için istatistiksel gücü sağlayacak yeterli sayıda etkilenmiş Monozigot ikizleri bulmak oldukça güçtür. Bu konuda yapılan bir çalışmada, ikizlerdeki Periodontal durum uyumluluğu araştırılmış ancak çalışma dizaynı ve düşük örneklem sayısı (12-17 yaş arası 7 monozigot ve 19 dizigot ikiz çift) agresif periodontitisin uyumluluk oranları konusunda net bir sonuca ulaşmaya engel olmuştur (12). Bu konuda başka bir çalışmada da ikili uyumluluk ve proband uyumluluk oranları ikizlerde erken başlayan agresif periodontitis uyumluluk derecesini tahmin etmede kullanılmıştır (13). Bu çalışmaya ortalama yaşı 31 olan 4908 ikiz çifti katılmıştır. 349 ikizin her ikisinde veya birinde Periodontal hastalık olduğu bildirilmiştir. Bunların 116'si monozigot, 233'ü dizigot ikizdir; 70 ikiz uyumlu çıkıştır. Proband uyumluluk oranları, dizigot ikizlere göre genetik olarak aynı monozigot ikizlerde erken başlayan periodontitis riskini 2 kattan fazla göstermiştir. Vakaların büyük çoğunluğunda, bu hastalık fenotipini genetik faktörler dışındaki faktörlerin de tetiklediği bildirilmiştir.

2.3. Periodontitisin Genetik Risk Faktörlerinin Saptanması

Periodontitise benzer şekilde, diğer kompleks hastalıklar için de birçok genetik risk faktörü tanımlanmıştır ve hala tartışmalıdır. Bu genler potansiyel risk faktörleri olarak düşünülmüştür ancak bu aday genlerin çok azının böyle olduğu kesinleşmiştir (14). Yayımlanan raporların geçerliliğini örnek sayısının az olması ve birden fazla alt grubun karşılaştırılması etkilemiştir.

2.4. Aday Gen ilişkilendirme Çalışmaları

Geçen on yılın ortalarına kadar, literatür derlemeleri ve anlaşılabilen patofizyolojik yollara dayanarak seçilmiş aday genler üzerine yapılan incelemeler, hastalığa katkıda bulunan risk genlerinin tanımlanması için en önemli stratejydi (15). Periodontal hastalığa yatkınlık oluşturan/hastalığın şiddetini arttıran genetik faktörler «aday genler»'dir. Diğer bir deyişle, Periodontal hastalıkta bir genin aday gen olabilmesi için bu genin etkilediği fizyolojik olayların hastalığın varlığı/şiddeti ile ilişkili olması gerekir (16).

Genetik faktörlerin belirlenmesinde; hastalığın klinik tablosunu etkileyebilecek anlamlı genetik değişikliklerin belirlenmesi önemlidir. Aday gen çalışmalarının önemli bir dezavantajı, genin hastalık riskindeki rolü üzerine ve bu gendeki fonksiyonel bir varyantın varlığı üzerine öncü bir hipotez gerektirmesidir (17). Belirlenen soruya bağlı olarak, aday gen için özellikle 2 farklı seçim stratejisi vardır. Eğer soru, düzenleyici bir sinyal yolağındaki spesifik lokusların periodontitisin genetik riskinin artışında rolü olup olmadığı ise veya diğer hastalıkların çalışmalarından bir varyantın etkisinin fonksiyonel bir kanıtı varsa, bu yoldan veya spesifik varyanttan bir gen seçmek mantıklıdır. Bu yaklaşımla seçilen genlerin hastalık riskini arttıran genetik varyantları taşıyıp taşımadığını belirleyecektir.

En güçlü aday genler; PMNL fonksiyonu, antikor etkinliği ve iltihabi durumun şiddetinde değişikliğe yol açabilecek faktörler ile ilgili olan genlerdir. Periodontal hastalık patogeneziyle en güçlü ilişkisi bulunan biyolojik ajanlar; IL-1 ve TNF- α olduğu öne sürülmüştür. Her iki immun protein de inflamasyon ve kemik yıkımını artırma potansiyeline sahiptir. Sonuçta sitokin ekspresyonunda bozukluk; hastalık şiddeti ve rekürrensiyle ilişkili olabileceği düşünülebilir. Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda IL-1 genotipi, kronik periodontitiste en çok çalışılan polimorfizmdir.

2.5. Periodontal hastalık ile ilişkilendirilen gen polimorfizmleri

Genetik polimorfizm küçük değişikliklerdir. En basit tipi, SNP (Single Nükleotid Polimorfizm) tek bir baz mutasyonundan kaynaklı DNA baz dizisinde bir nükleotidin diğeriyle yer değiştirmesi sonucu olur. Sitokin gen (18), Fc reseptör gen (19), metabolizma ile ilişkili gen (20), antijenin tanınması ile ilişkili gen (21), sitokin gen polimorfizmleri; interlökin-1 gen polimorfizmi, tümör nekroz faktör-alfa gen polimorfizmi, diğer IL-2, IL-4, IL-4RA, IL-6, IL-6R, IL-8, IL-8RA ve IL-10 sitokinlerindeki gen polimorfizmleridir (22).

3. Peridontal Hastalıklarda Omik (-omic) Yöntemler

Önceki yıllarda daha çok hastalığın klinik işaret ve semptomları üzerinde duruluyordu. Ancak daha sonra mikrobiyal biyofilmin (dental plak), konak yanıtı üzerine olan etkileri, konak duyarlılığı ve gingival inflamasyonun histopatolojik özellikleri çalışılmaya başlandı. Periodontal hastalıklarda herkesi aynı şekilde etkilemez. Bazı bireyler, artmış konak yanıtı sonucunda periodontitise daha yatkındır ve standart Periodontal tedavilere de daha az yanıt verirler (23). Periodontal dokularda daha önce oluşan hasarın fiziksel değerlendirilmesi, teşhiste temel taşıdır. Ancak kullanılan bu geleneksel yöntemler ne duyarlı bireylerin tespit edilmesinde ne de aynı bireyde hastalığın aktif/in-aktif olduğu bölgelerin saptanmasında yeterlidir. Bizim bu durumda daha hassas ve doğru “ölçülebilir biyolojik indikatör”lere ihtiyacımız vardır (24).

Çağdaş “omics” teknolojileri, hastalıkların doğru teşhis edilmesinde, tedavinin işe yarayıp yaramadığını görmekte ve hastalığa yatkın bireyleri saptamak açısından oldukça önemlidir. "Proteomik" terimi, Bir genom tarafından ifade edilen ve bir hücrede, dokuda, biyolojik sıvıda veya organizmada bulunan proteinlerin tüm komplementlerinin incelendiği geniş ölçekli çalışmaları anlatır (25). İnsan proteomunun, olası izoformlar hariç, 20.000'den fazla protein içerdiği tahmin edilmektedir. Genel olarak, proteomik uygulamalar için 'keşif' ve 'nicelendirme' olmak üzere iki strateji vardır. Çoğu çalışma ilgili hangi proteinlerin mevcut olduğunun keşfiyle başlar ve sonraki aşamalarda proteinlerin nicelleştirilmesi, başka bir deyişle belirli bir numunedeki ekspresyon seviyeleri incelenebilir (26).

Periodontal hastalıkta -omics analizi yoluyla Periodontal hastalıkların moleküler profillerini çalışmak için genellikle tükürük veya Diş eti Oluğu Sıvısı (DOS) kullanılmıştır. Her iki sıvı da ağrısız bir şekilde elde edilmeleri kolay sıvılardır (24, 27).

DOS, periodontal dokuların proksimal sıvısıdır. DOS, dişeti oluşuna veya periodontal cebe özel emici kâğıt şerit yerleştirilerek 30 sn'de toplanırken, polipropilen tüplere tam tükürük numunesi toplanır (28).

3.1.Tükürük

Yapılan çalışmalar, insanlarda tükürükte 3000'e kadar protein olduğunu bildirmiştir ve bu proteinlerin %90'ı parotis, sub-mandibular ve sub-lingual bezlerden, üç ana tükürük bezinden kaynaklanmaktadır (29). Kalan %10'luk kısım ise minör bezlerden, DOS'tan ve oral mikrofloradan gelen proteinlerden sorumludur (30).

3.2. Diş eti Oluğu Sıvısı (DOS)

Dişeti oluğu sıvısı, periodontal sağlıkta periodontal dokuların serum transüdası; periodontitiste ise inflamatuvar eksüdası olarak tanımlanır (26). Eksüda; birleşim epitelinin altındaki bağ dokusunda bulunan damarların artan geçirgenliğinin bir sonucudur ve plazmanın gingival sulkus içine sızmasına izin verir. Transüda, damarlar ve kılcal damarlardaki artan basıncın sonucu olarak interstisyel sıvıyı damar duvarlarından yarığa girmeye zorlar (31). Transüda, proteince fakir sulu bir interstisyel sıvıdır. Buna karşılık, bir eksüda, ana plazma proteinleri ve immünolojik olarak aktif bileşenler dahil olmak üzere çok daha yüksek protein içeriği içerir. 1960'ların başından beri dişeti oluğu sıvısının biyokimyasal analizinin dişeti dokularının inflamatuvar durumunu değerlendirmenin bir yolu olabileceğini düşünen ve DOS'u kullanan çalışmalar yapılmıştır (32). Dişeti oluğu sıvısının hücreli bileşenleri, birincil olarak birleşim veya sulküler/cep epitelinden desquam olmuş epitel hücrelerini, diş yüzeyindeki biyofilmden gelen bakterileri ve kan dolaşımından göç eden hücreleri (yani esas olarak nötrofiller, ayrıca monositler, lenfositler ve eritrositler).

Epitel hücrelerinin varlığı, sulkular/cep ve bağlantı epitelinin yüzeysel tabakalarının dökülmesine bağlanır, ancak bu fizyolojik bir süreç inflamasyon sırasında artar. Hem sağlıklı hem de iltihaplı bölgelerden elde edilen dişeti oluğu sıvısında bulunan lökosit popülasyonunun yaklaşık %96'sını nötrofiller oluşturur. Nötrofiller, dokunun bakteriyel uyarımı üzerine 20 dakika içinde gingival sulkusa veya periodontal cebe ulaşabilirler, bu sayede hızla proteolitik enzimler ve proinflamatuvar mediatörler salgılayabilirler, böylece cep içindeki gingival oluk sıvısının inflamatuvar içeriğini zenginleştirebilirler (33). Total olarak, dişeti oluğu sıvısının moleküler elemanları, konakçı enzimleri, immünooglobulinleri, kompleman proteinlerini, inflamatuvar mediatörleri, doku bozunma ürünlerini, hücre lizis bileşenlerini ve ayrıca bakteriyel metabolik ve lizis ürünlerini içerir.

Tek adaylı protein immünolojik testleri, gingival oluk sıvı içeriğinin karakterizasyonu için yaygın olarak kullanılmış ve temel inflamatuvar faktörlere bazı güçlü ipuçları sağlamıştır (32). Ancak, rutin klinik uygulamada kullanılacak kesin bilgileri henüz netlik kazanmamıştır. Bu nedenle tek bir belirtecin erken periodontal hastalık tanısını güvenilir bir şekilde desteklemesi veya hastalığın iki formu arasında ayırıcı tanı sağlaması şu an için düşük ihtimaldir. Dişeti oluğu sıvısında zaten tanımlanmış olan proteinlerin çoğu, patolojik değişiklikler klinik olarak belirgin hale geldikten sonra periodontal sağlığı hastalıktan ayırt edebilir. Ayrıca, henüz tanımlanmamış birkaç başka ilgili proteinin de var olması muhtemeldir veya bunların hastalıkla ilişkisi hala yeterince anlaşılmamıştır (26). Proteinlerin biyolojik fonksiyonlarını tek moleküller olarak yerine çoklu protein

komplekslerinin bir parçası olarak uyguladıkları göz önüne alındığında, daha büyük ölçekli analizler, hastalığın evresi hakkında geleneksel tek protein saptama analizlerinden daha kapsamlı bilgi sağlayabilir.

Sitokinler, örtüşen ve tamamlayıcı faaliyetler ağları oluşturma eğiliminde olduğundan, belirli bir numunedeki çoklu sitokin konsantrasyonlarını aynı anda ölçmek daha anlamlıdır (34). Boncuk bazlı multipleks immünoarraylerin veya membran bazlı sitokin dizilerinin ortaya çıkmasıyla, tek bir deneysel çalışmada aynı numunede 50 ul kadar küçük bir hacimde 500'e kadar farklı analiti eşzamanlı olarak ölçmek mümkün hale geldi. Dişeti oluşu sıvısının immün ve inflamatuvar bileşenlerinin araştırılmasında multipleks immünolojik testlerin çığır açan doğasına rağmen, bu yaklaşım bu biyolojik sıvıda bulunan karmaşık moleküller ağına yalnızca küçük bir bakış sağlayabilir. Kütle spektrometrisi enstrümantasyonunda ve her insan geni tarafından kodlanan ve ifade edilen her proteinin halka açık veritabanlarında devam eden ilerleme, diş eti oluşu gibi akışkan biyolojik örneklerin global protein içeriğinin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlar (35, 36).

3.3. Diş eti Oluşu Sıvısının Kalitatif Proteomiksi

Fight-mass spektrometrisinin yüzeyi güçlendirilmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon süresinin icadının ardından, kronik periodontitisli veya sağlıklı hastalardan alınan diş eti oluşu sıvısında proteinlerin kütle spektral parmak izleri dizi kimliklerinden ziyade moleküler ağırlıklarına göre tespit edildi (26).

Bu önceki teknoloji dişeti oluşu sıvısı proteom analizine başarıyla uygulanmış olsa da, kendi başına bu proteinlerin kimliğini veya biyolojik işlevlerini ortaya koymakta yeterli olmadı. Analitik proteomik platformların ilerlemesi, kapsamlı ayırma ve gelişmiş spektral analizleri ile jel içi digestionun birlikte kullanılmasıyla mümkün hale geldi (37, 38). Dişeti oluşu sıvısında bu tür ilk uygulamalardan biri, hastalıklı bölgelerde 66 protein tanımladı (37). Bu çalışmaya göre, bunlardan 43'ünün daha önce dişeti oluşu sıvısında mevcut olduğu bilinmiyordu. Bunlara jelsolin, profilin ve kofilin gibi aktin ve aktin bağlayıcı proteinlerin yanı sıra çeşitli histonlar dahildir. Histonlar, DNA organizasyonu ve antimikrobiyal özellikler dahil olmak üzere çeşitli işlevlere sahip nükleer proteinlerdir (39). Histonların cepteki varlıklarının antibakteriyel aktivite kazandıracığı ve nötrofil hücre dışı tuzaklarındaki lokalizasyonlarıyla ilişkili olabileceği tahmin edildi (40). Bu, dişeti oluşu sıvısı gibi biyolojik bir sıvıda potansiyel olarak 'gizli' bilgiyi çözmek için hedeflenmemiş bir proteomik yaklaşımın nasıl uygulanabileceğinin güzel bir örneğidir. Bunun sonucunda, iyi bilinen inflamatuvar mediatörlerin yanı sıra, periodontal cepteki spesifik rolleri net

olmasa da dişeti oluğu sıvısında alternatif hücreli kökenli proteinlerin de bulunduğunu gösterildi.

3.4. Diş eti Oluğu Sıvısının Kantitatif Proteomiksi

Kalitatif bir yaklaşım, belirli bir biyolojik numunedeki bir proteinin kimliğinin yanı sıra yalnızca varlığını veya yokluğunu ortaya çıkarabilir. Bununla birlikte, dişeti oluğu sıvısı gibi hastalık kaynaklı eksüdanın kantitatif olarak değerlendirilmesi gerekir çünkü spesifik protein içeriği hastalık durumuna bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir. Dişeti oluğu sıvısı proteomunu ölçmek için birkaç çalışma yapılmıştır. Bu tür ilk araştırmalardan biri, periodontitisli hastalardan ve sağlıklı deneklerden alınan numunelerin diş eti oluğu sıvı protein profillerini "label-free" kantitatif proteomik kullanarak karşılaştırdı. En az iki benzersiz peptit ile insan, viral, bakteri ve mantar kaynaklı toplam 154 protein tanımlandı ve miktarları belirlendi (36). Kantitatif olarak en bol bulunan proteinler insan albüminiydi, bunu immüoglobulinler ve çeşitli keratinler izledi. Dişeti oluğu sıvısında pg/ml aralığında olduğu bilinen sitokinler, muhtemelen diğer yüksek oranda bol proteinler tarafından maskelenmesi nedeniyle tanımlanamamıştır. İlginç bir şekilde, potansiyel niteliksel farklılıklara rağmen, bağışıklık tarafından düzenlenen proteinlerin yüzdesi sağlık ve agresif periodontitiste benzerdi. Dişeti oluğu sıvısında daha önce ölçülmemiş immünolojik işlevli proteinler arasında L-plastin ve bir dizi anneksin vardı. L-plastin hastalık numunelerinde bol miktarda bulunurken sağlıklı numunelerin hiçbirinde mevcut değildi. Bu protein, birkaç lökositin fonksiyonlarını düzenlemede rol oynamıştır (41). L-plastin üzerindeki bu proteomik madenciliği bulgusu, daha büyük bir hasta kohortunda dişeti oluğu sıvısı, doku, tükürük ve serum örnekleri kullanılarak daha da doğrulandı. Hem kronik hem de agresif periodontitiste doku L-plastin geninin ve diş eti oluğu sıvı seviyelerinin belirgin şekilde daha yüksek ekspresyonu periodontal sağlığa göre bulundu ve L-plastin özellikle inflamatuvar infiltratla sınırlıydı (42). Öte yandan, annexin-1 seviyeleri sağlıklı agresif periodontitise göre beş kat daha yüksekti (36). Anneksin-1, interlökin-1, interlökin-6 ve siklooksijenaz-2 dahil olmak üzere proinflamatuvar mediatörlerin endojen bir negatif düzenleyicisidir ve yokluğu, çeşitli deneysel hastalık modellerinde artmış sitokin seviyeleri ve akut inflamasyonun alevlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (43). Bu nedenle, dişeti oluğu sıvısındaki daha yüksek annexin-1 seviyelerinin pozitif doku homeostazını göstermesi ve hastalıktan çok periodontal sağlıkla ilişkili olabilmesi akla yatkındır.

Lipokalin-2 gerçekten de periodontal hastalık için aday bir immün biyobelirteç olabilir (44). Dişeti oluğu sıvısı ve tükürükteki varlığının degranüle nötrofillerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir ve bakteriyel

sideroforlara bağlanma ve dolayısıyla bakteriyel büyüme kısıtlama yeteneği ile iyi bilinmektedir (45). Şimdiye kadar lipokalin-2'nin periodontal hastalıklarda fonksiyonel bir rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir. Ancak, yakın zamanda yapılan bir in vitro transkriptomik analiz, lipokalin-2'nin serum amiloid A3 ile P. gingivalis ile tehdit edilen kemik iliği stromal hücrelerinde en fazla regüle edilen iki gen olduğunu ortaya çıkardı (46).

Dişeti oluğu sıvısı, etkilenen dokuların yakın çevresinden kolayca ve invaziv olmayan bir şekilde örneklenebildiğinden, periodontal hastalık için biyobelirteçlerin tanımlanması ve ölçümü için tartışmasız ideal biyolojik sıvıdır. Özellikle son zamanlarda proteomik teknolojilerin uygulanmasıyla birlikte, periodontal sağlık ve hastalık için sürekli genişleyen potansiyel dişeti oluğu sıvı protein biyobelirteçleri havuzu yıllar içinde tasarlanmıştır. Dişeti oluğu sıvısında proteomik tarafından tanımlanan proteinlerin sayısı, kullanılan laboratuvar metodolojisine ve matematiksel analiz kriterlerine bağlı olarak birkaç düzineden birkaç yüze kadar büyük ölçüde değişebilir (26). Bu tür çalışmalar, periodontal sağlık ve hastalıkta protein imzaları hakkında bugüne kadar toplanan bilgileri tamamlamış ve immünojenik konak yanıtının doğasını doğrulamıştır. Bununla birlikte, periodontal hastalığın patogenezi konusundaki anlayışımızda henüz kesin cevaplar vermediler, bunun dışında, hastalığı verimli bir şekilde karakterize etmek için tekli değil, çoklu proteinleri dikkate almamız gerekiyor. Gelecekte, dişeti oluğu sıvısı proteomik analizleri, bu yaklaşımın periodontal hastalıkların kişiselleştirilmiş önlenmesi, teşhisi ve yönetiminde katma değer sağlayacağı umuduyla klinik muayeneyi tamamlayacaktır.

3.5. Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS)

Kompleks hastalıkların genetiğinde 2007'de önemli bir dönüm noktası olmuştur. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) çağı, Wellcome Trust Case Control Consorsiyum (WTCCC 2007) yapılan, kilometre taşı sayılan yayımla açılmıştır (15). Bu çağa başlamak için iki önemli basamağın gerçekleşmesi gerekmektedir. Birincisi, teknik gelişmeler genoma dağılmış 500 000 ila milyonlarca polimorfizmin GWAS'ta hipoteze gerek olmadan test edilebilmesini sağlarken, aday genler üzerindeki literatür tabanlı hipotezlerin, doğadaki durumu genellikle yansıtmadığı fark edildi. İkincisi, büyük vaka-kontrol popülasyonları, popülasyonlardaki kalıtsal heterojenitenin üstesinden gelmek için vazgeçilmez bir ön koşuldur ve tesadüfi gözlemleri bertaraf etmek için iyi karakterize edilmiş, geniş hasta popülasyonlarında potansiyel genetik risk faktörlerinin tekrarlanması gerekir (47).

Periodontoloji alanında ilk GWAS 2009 yılında Agresif Periodontitis hastalarında yapıldı. Sonuçta; 9. kromozomda (9q34.3) yer alan glycosyl transferase (GLT6D1) geni ile bir ilişki saptandı. İkinci GWAS Amerika'da 2681 Avrupa asıllı Amerikalılarda yapıldı. Sonuçta, kronik periodontitis ile ilişkili özgül bir gen saptanamadı. Üçüncü GWAS; 4032 Alman birey, kronik periodontitsle ilişkili özgül gen veya lokus saptanamadı. Ancak bulgular genetik faktörlerin hastalık patogenezindeki rolünü destekledi (8, 48, 49).

4. Gelecek Perspektifleri

Yakın zamandaki GWAS çalışmaları, kompleks hastalıkların genetik temeline yönelik değerli anlayış sağlamıştır. Periodontitisin genomik ve proteomik değerlendirmeleri önemlidir. Öyle ki, farklı gruplarda veya aynı grubun alt gruplarında gen polimorfizminin geniş çaplı araştırılması özellikle patogeneizde kıymetli olacağından, polimorfizme etki eden bireysel ve çevresel faktörlerin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda hastalığın fenotipi ve genetik yatkınlık arasında kanıtlanmış kesin bilgi yoktur.

Ancak, hastaların özellikle bağışıklık sistemini ve gelişimini etkileyen kalıtsal değişiklikler elbette mikroorganizmalara karşı verilen yanıtı da etkilemektedir. Neden-sonuç ekseninde değerlendirilebilecek genetik bilgi, bununla birlikte analiz edilmiş genomik verisi ve proteom bilgisi periodontitise yönelik bireysel tanı ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde değerli olacaktır.

5. Referanslar

- [1] Tonetti, M. S., Greenwell, H., Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89: 159-172.
- [2] Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *Lancet*, 366(9499):1809-1820.
- [3] Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: A systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research*, 93(11):1045-1053.
- [4] Cullinan, M.P., Seymour, G. J. (2013). Periodontal disease and systemic illness: Will the evidence ever be enough? *Periodontology* 2000, 62(1):271-286.

- [5] Beck, J. D., Papapanou, P. N., Philips, K. H., Offenbacher, S. (2019). Periodontal Medicine: 100 Years of Progress. *Journal of Dental Research*, 98(10):1053-1062.
- [6] Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*. 64(1):57-80.
- [7] Bartold, P. M. (2018). Lifestyle and periodontitis: The emergence of personalized periodontics. *Periodontology 2000*. 78(1):7-11.
- [8] Diehl S. R., Chou, C. H., Kuo, F., OAK, C. Y. H. (2015). Genetic Susceptibility to Periodontal Disease. In: Carranza's Clinical Periodontology. 101-115.
- [9] Laine, M. L., Crielaard, W., Loos, B. G. (2012). Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontology 2000*. 58(1):37-68.
- [10] Anerud, A., Loe, H., Boysen, H., Smith, M. (1979). The natural history of periodontal disease in man. *Journal of Periodontal Research*, 14(6):526-540.
- [11] Marazita, M. L., Burmeister, J. A., Gunsolley, J. C., Koertge, T. E., Lake, K., Schenkein, H. A. (1994). Evidence for Autosomal Dominant Inheritance and Race-Specific Heterogeneity in Early-Onset Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 65(6):623-630.
- [12] Ciancio, S. G., Hazen, S.P. C. J. (1969). Periodontal observations in twins. *Journal of Periodontal Research*, 4:42-45.
- [13] Corey, L. A., Nance, W. E., Hofstede, P., Schenkein, H. A. (1993). Self-Reported Periodontal Disease in a Virginia Twin Population. *Journal of Periodontology*. 64(12):1205-1208.
- [14] Morgan, T. M., Krumholz, H. M., Lifton, R. P., Spertus, J. A. (2007). Nonvalidation of reported genetic risk factors for acute coronary syndrome in a large-scale replication study. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 297(14):1551-1561.
- [15] Schaefer, A., Velden U, Van der, Laine M. L., Loos, B. G. (2022). Genetic Susceptibility to Periodontal Disease: New Insights and Challenges. In: Lindes Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 288-304.

- [16] Staines-Urias, E., Paez, M. C., Doyle, P., Dudbridge, F., Serrano, N. C., Ioannidis, J. P. A, Keating, B. J., Hingorani, A. D., Casas, J. P. (2012). Genetic association studies in pre-eclampsia: Systematic meta-analyses and field synopsis. *International Journal of Epidemiology*, 41(6):1764-775.
- [17] Wilkening, S., Chen, B., Bermejo, J. L. Canzian, F. (2009). Is there still a need for candidate gene approaches in the era of genome-wide association studies? *Genomics*. 93:415-419.
- [18] Diehl, S. R., Wang, Y., Brooks, C. N., Burmeister, J. A., Califano, J. V., Wang, S., Schenkein H. A. (1999). Linkage Disequilibrium of Interleukin-1 Genetic Polymorphisms With Early-Onset Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 70(4):418-430.
- [19] Kobayashi, T., Ito, S., Kuroda, T., Yamamoto, K., Sugita, N., Narita, I., Sumida, T., Gejyo, F., Yoshie H. (2007). The Interleukin-1 and Fcγ Receptor Gene Polymorphisms in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 78(12):2311-2318.
- [20] Nibali, L., Parkar, M., D’Aiuto, F., Suvan, J. E., Brett, P. M., Griffiths, G. S., Rosin, M., Schwahn, C., Tonetti, M. (2008). Vitamin D receptor polymorphism (-1056 Taq-I) interacts with smoking for the presence and progression of periodontitis *Journal of Clinical Periodontology*, 35(7):561-567.
- [21] Bonfil, J. J., Dillier, F. L., Mercier, P., Reviron, D., Foti, B., Sambuc, R., Brodeur, J. M., Sedarat, C. (1999). A ‘case control’ study on the rôle of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis: Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *Journal of Clinical Periodontology*. 26(2):77-84.
- [22] Moreira, P. R., Costa, J. E., Gomez, R. S., Gollob, K. J., Dutra, W.O. (2007). The IL1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *Journal of Periodontal Research*, 42(1):23-30.
- [23] Hajishengallis, G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: Keystones, pathobionts, and host response. *Trends in Immunology*, 35(1):3-11.

- [24] Bostanci, N., Bao, K., Greenwood, D., Silbereisen, A., Belibasakis, G. N. (2019). Periodontal disease: From the lenses of light microscopy to the specs of proteomics and next-generation sequencing [Internet]. 1st ed. Vol. 93, *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier Inc.; 263-29 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.006>
- [25] Guzman, Y. A., Sakellari, D., Arsenakis, M., Floudas, C. A. (2014). Proteomics for the discovery of biomarkers and diagnosis of periodontitis: A critical review. *Expert Review of Proteomics*, 11(1):31-41.
- [26] Bostanci, N., Belibasakis, G. N. (2018). Gingival crevicular fluid and its immune mediators in the proteomic era. *Periodontology* 2000, 76(1):68-84.
- [27] Rizal, M. I., Soeroso, Y., Sulijaya, B., Assiddiq, B. F., Bachtiar, E. W., Bachtiar, B. M. (2020). Proteomics approach for biomarkers and diagnosis of periodontitis: systematic review. *Heliyon*, 6(6):e04022.
- [28] Bostanci, N., Bao, K. (2017). Contribution of proteomics to our understanding of periodontal inflammation. *Proteomics*, 17:3-4.
- [29] Trindade, F., Oppenheim, F. G., Helmerhorst, E. J., Amado, F., Gomes, P. S., Vitorino, R. (2014). Uncovering the molecular networks in periodontitis. *PROTEOMICS-Clinical Applications*, 8(9-10):748-761.
- [30] Castagnola, M., Scarano, E., Passali, G. C., Messina, I., Cabras, T., Iavarone, F., Di Cintio, G., Fiorita, A., De Corso, E., Paludetti, G. (2017). Salivary biomarkers and proteomics: Future diagnostic and clinical utilities. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 37(2):94-101.
- [31] Fabbro, M Del., Francetti, L., Bulfamante, G., Cribiù, M., Miserocchi, G., Weinstein, R. L. (2001). Fluid Dynamics of Gingival Tissues in Transition From Physiological Condition to Inflammation. *Journal of Periodontology*, 72(1):65-73.
- [32] Lamster, I. B. (1997). Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Annals of Periodontology*, 2(1):123-137.
- [33] Figueredo, C. M. S., Fischer, R. G., Gustafsson, A. (2005). Aberrant Neutrophil Reactions in Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 76(6):951-955.
- [34] Ekins, R. P., Chu, F. W. (1992). Multianalyte immunoassay. *Fresenius Journal of Analytic Chemistry*, 343(1):23.

- [35] Aebersold, R., Mann, M. (2003). Mass spectrometry-based proteomics: Abstract: Nature. Nature. 422(6928):198-207.
- [36] Bostanci, N., Heywood, W., Mills, K., Parkar, M., Nibali, L., Donos, N. (2010). Application of label-free absolute quantitative proteomics in human gingival crevicular fluid by LC/MSE (Gingival Exudatome). Journal of Proteome Research, 9(5):2191-2199.
- [37] Ngo, L. H., Veith, P.D., Chen, Y. Y., Chen, D., Darby, I. B., Reynolds, E. C. (2010). Mass spectrometric analyses of peptides and proteins in human gingival crevicular fluid. Journal of Proteome Research, 9(4):1683-1693.
- [38] Kido, J., Bando, M., Hiroshima, Y., Iwasaka, H., Yamada, K., Ohgami, N., Nambu, T., Kataoka, M., Yamamoto, T., Shinohara, Y., Sagawa, I., Nagata, T. (2012). Analysis of proteins in human gingival crevicular fluid by mass spectrometry. Journal of Periodontal Research, 47(4):488-499.
- [39] Wang, Y., Griffiths, W. J., Jörnvall, H., Agerberth, B., Johansson, J. (2002). Antibacterial peptides in stimulated human granulocytes: Characterization of ubiquitinated histone H1A. European Journal of Biochemistry, 269(2):512-518.
- [40] Wang, Y., Li, M., Stadler, S., Correll, S., Li, P., Wang, D., Hayama, R., Leonelli, L., Han, H., Grigoryev, S. A., Allis, C. D., Coonrod, S. A. (2009). Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation. Journal of Cell Biology, 184(2):205-213.
- [41] Samstag, Y. (2003). Actin cytoskeletal dynamics in T lymphocyte activation and migration. Journal of Leukocyte Biology, 73(1):30-48.
- [42] Papathanasiou, E., Flavia, T., Griffin, T., Arguello, E., Finkelman, M., Hanley, J. (2014). Gingival crevicular fluid levels of interferon- γ , but not interleukin-4 or -33 or thymic stromal lymphopoietin, are increased in inflamed sites in patients with periodontal disease. Journal of Periodontal Research, 49(1):55-61.
- [43] Damazo, A. S., Yona, S., D'Acquisto, F., Flower, R. J., Oliani, S. M., Perretti, M. (2005). Critical protective role for annexin 1 gene expression in the endotoxemic murine microcirculation. The American Journal of Pathology, 166(6):1607-1617.

- [44] Tsuchida, S., Satoh, M., Kawashima, Y., Sogawa, K., Kado, S., Sawai, S., Nishimura, M., Ogita, M., Takeuchi, Y., Kobayashi, H., Aoki, A., Kodera, Y., Matsushita, K., Izumi, Y., Nomura, F. (2013). Application of quantitative proteomic analysis using tandem mass tags for discovery and identification of novel biomarkers in periodontal disease. *Proteomics*. 13(15):2339-2350.
- [45] Yang, Y., Hutchinson, P., Morand, E. F. (1999). Inhibitory effect of annexin I on synovial inflammation in rat adjuvant arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 42(7):1538-1544.
- [46] Reddi, D., Belibasakis, G. N. (2012). Transcriptional profiling of bone marrow stromal cells in response to *Porphyromonas gingivalis* secreted products. *PLoS One*.7(8).
- [47] Zintzaras, E., Lau, J. (2008). Synthesis of genetic association studies for pertinent gene-disease associations requires appropriate methodological and statistical approaches. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(7):634-645.
- [48] Lei, L., Yu, Y., Han, J., Shi, D., Sun, W., Zhang, D., Chen, L. (2020). Quantification of growth factors in advanced platelet-rich fibrin and concentrated growth factors and their clinical efficacy as adjunctive to the GTR procedure in periodontal intrabony defects. *Journal of Periodontology*. 91(4):462–72.
- [49] Vaithilingam, R. D., Safii, S. H., Baharuddin, N. A., Ng, C. C., Cheong, S. C., Bartold, P. M., Schaefer, A. S., Loos, G. (2004). Moving into a new era of periodontal genetic studies: Relevance of large case-control samples using severe phenotypes for genome-wide association studies. *Journal of Periodontal Research*, 49(6):683-695.

insoc

Scientific Researches in Health Sciences

CHAPTER 06



Endokrin Bozucu Kimyasal BPA
(Halil Cumhur Yılmaz, Mecit Yörük)

Endokrin Bozucu Kimyasal BPA

Halil Cumhuriyet Yılmaz¹, Mecit Yörük²

¹*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD,
E-mail: halilcumhuriyet@yyu.edu.tr*

²*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD,
E-mail: mecityoruk@yyu.edu.tr*

1. Giriş

İçinde bulunduğumuz yüzyıl insanoğlunun en fazla nüfus yoğunluğunun olduğu dönemdir. Hatta dünyada şu anda geçmiş yüzyılların toplamından daha fazla insanın yaşadığı düşünülmektedir. Artan bu nüfus yoğunluğu insanoğlunun teknolojik ve bilimsel anlamda çok daha hızlı bir şekilde gelişmesine yol açsa da aynı zamanda devasa bir tüketime de ulaşmasına neden olmaktadır. Nüfusun hızla çoğalması sanayileşmeyi, fabrikasyonu ve gıda ihtiyacını da yükseltmektedir. Bu durum gıdaların bozulmadan uzun süre muhafaza edilmesi için paketlenmesi, konserve haline getirilmesi gibi durumları beraberinde getirmiştir. Gıdalar ile iç içe olan kimyasal ürünler dünya üzerinde çok yaygın bir şekilde bulunmakta ve insanlar tarafından kullanılmaktadır. Ancak bu kimyasal ürünler her ne kadar kullanışlı olsalar da tüm canlıların sağlığı üzerine olumsuz etkiler gösterebilen büyük bir potansiyele sahiptir. Uzun süre radyasyona maruz kalan bir radyoloğun kansere yakalanmasına benzer şekilde bu kimyasal maddelerde özellikle insanlarda sinirsel, metabolik, genetik birçok hastalığa neden olur ya da şekillenmesinde rol oynayabilirler. Özellikle endokrin fonksiyon bozukluklarına neden olan bu kimyasallar sadece şimdiki nesiller için değil aynı zamanda gelecek nesiller içinde büyük bir tehlike oluşturabilmektedir.

2. Endokrin Bozucu Kimyasallar

Dünya üzerinde kimyasal maddelerin varlığı insanları da endişeye sevk etmektedir. Bu kimyasalların hem doğum öncesi hem de doğum sonrası yaşamda insanlar üzerine etkileri birçok araştırmanın konusu olmuştur (1).

İlerleyen sanayileşme, kentleşme ve tüketim çevre kirliliğine yol açmakta ve bu da hem doğal yaşam hem de insan sağlığını büyük ölçüde etkilemektedir. İstenmeyen çevre kirliliğine yol açan büyük miktarlardaki biyomedikal ve sentetik kimyasalların üretimi doğal hayatı ve insan sağlığını tehlikeye atar. Bu kimyasallar dünya üzerinde yaygın bulunur ve toprakta, suda, havada ve yiyeceklerde dağılır. İşte bu kimyasal maddelerden bazıları

Endokrin Bozucu Kimyasallar (Endocrine Disrupting Chemicals-EDC) olarak sınıflandırılır. Amerika çevre koruma ajansına göre “sentez, salgı, taşıma yapabilen ve metabolizma ile etkileşime giren eksojen ajanlar” olarak tanımlanırlar (2). Dünya sağlık örgütüne göre ise “düşük miktarlarda bile insanlarda ve hayvanlarda normal hormonal fonksiyonları değiştirebilen ve sonuç olarak canlı organizmaların endokrin sistemini etkileyen bir eksojen madde veya karışım” olarak ifade edilmektedirler (3).

EDC’ lerin ilk üretim amaçları bir pestisit, plastikleştirici veya çözücü gibi belirli bir eylem olsa da artık bu kimyasalların hormonları taklit veya bloke ettiği, vücudun işleyişini bozan bir yan etkileri olduğu bilinmektedir (4). İnsanlar bileşiğin kullanımına veya doğasına bağlı olarak, su ve gıda da bulunan EDC’ lere çoğunlukla oral yolla ve daha nadiren solunum veya dermal temas yoluyla maruz kalırlar (5).

Son 40 yıl içerisinde insanların ve diğer omurgalıların yanı sıra omurgasızlarında hormonlarını etkileyebilen bu kimyasalların sayısında istikrarlı bir artış olmuştur. İlk başta EDC’ ler üzerine yapılan araştırmaların çoğu Östrojen reseptörlerine bağlanma potansiyelleri üzerine yoğunlaşmıştır (6). Ancak EDC’ ler Androjen reseptörleri, Progesteron reseptörleri, Tiroid reseptörleri gibi nükleer hormon reseptörleri üzerine de etki ederler. Bununla birlikte artık günümüzde sadece bu reseptörlerle sınırlı kalmayıp birçok farklı mekanizma yoluyla da etki ettikleri bilinmektedir. Bunlara Steroid olmayan reseptörler, Transkripsiyonel koaktivatörler, Steroid biyosentezi veya metabolizmasında yer alan enzimatik yollar, endokrin ve üreme sistemindeki birçok sayıda mekanizma örnek olarak verilebilir (4).

İnsanlar dünyanın her yerinde mevcut olan ve kullanılan bu kimyasal maddelere ister istemez oldukça fazla maruz kalmaktadır. Flatatlar, Poliklorlu Bifeniller (PCB), Dioksinler, Mantar öldürücüler, Pestisitler, Farmasötik ajanlar gibi yaygın olarak kullanılan bu kimyasallar arasında belki de en yaygın kullanılanı ve tehlikeli olanı da Bisphenol A (BPA) dır (2).

3. Bisphenol A (BPA)

Bisphenol A (4,40-dihydroxy-2,2-diphenyl propane (Cas no: 80-05-7)) Aseton ve Fenol molekülleri arasında bir yoğunlaşma reaksiyonu sonucu elde edilebilen kimyasal bir bileşiktir. İlk olarak 1891 yılında Rus kimyager Aleksandr P. Dianin tarafından sentezlenmiştir. BPA bir epoksi reçine görevindedir. Ekipman ve nesnelere oksidasyondan korumak, ısıya dayanıklı hale getirmek ve sağlamlığını arttırmak amacıyla kullanılır. Birçok endüstriyel süreç ve üretimde bu amaçla yaygın bir şekilde tercih edilir (7).

BPA bu özelliklerinden dolayı oyuncaklar, gıda kapları, plastik şişeler, teneke kutular, kitaplar, su boruları, posta zarfları, tuvalet kağıtları, kağıt

makbuzlarından tıbbi ekipmanlar, biletler, diş tedavisinde kullanılan ürünlere kadar plastik malzemelerin kullanıldığı her üretim aşımında bulunabilmektedir (7). 2022 yılında BPA' nın yıllık üretim miktarının 10 milyon tonu aşacağı tahmin edilmektedir (8). Bu yaygın kullanımından da anlaşılacağı üzere tüm bu üretim ağlarında bulunması nedeniyle insanlar BPA' ya gündelik hayatlarında oldukça fazla maruz kalmaktadırlar.

BPA maruziyeti BPA ile kaplı kaplarla paketli veya servis edilen gıdaların tüketimi (oral yol), yine BPA içeren cilt bakım ürünlerinin uygulanması ya da temas edilmesi (dermal yol) ve aerosol parçacıkların solunması (solunum yolu) gibi yollarla ortaya çıkabilir (1).

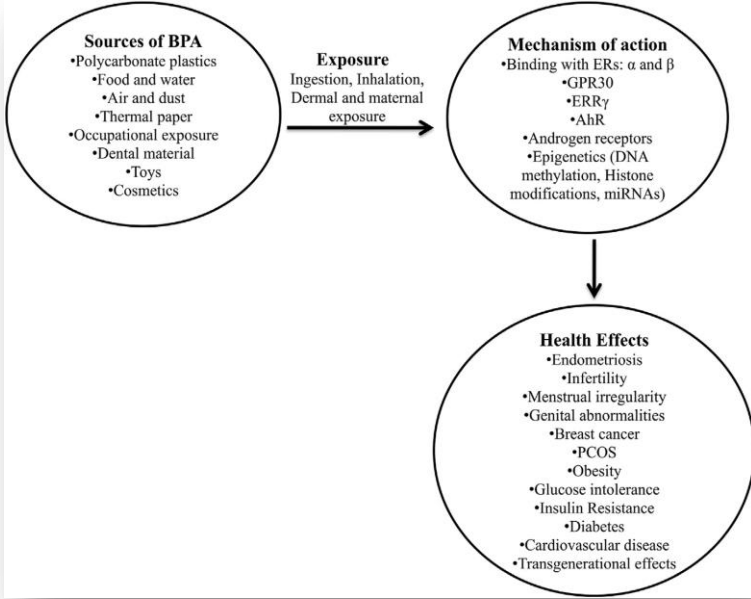
Bu maruziyetler sonucunda birçok çalışma da insan vücudunda konjuge BPA ve konjuge olmamış (serbest) BPA' ya rastlanmıştır. Genel olarak BPA' nın kaplardan yiyecek ve içeceklerle göç edebilme potansiyelinin oldukça yüksek olmasından dolayı ana maruziyet diyet yoluyla olmaktadır (9). Ancak gıda yoluyla alınan BPA ya karşı vücudun kendini koruma önlemi aldığı da bilinmelidir. Sindirim kanalında emilen BPA karaciğerde Glukuronosiltransferaz enzimleriyle glukuronidleştirilerek safra içine atılır ve serbest BPA şeklinde vücutta bulunmasına karşı bir önlem alınmış olur. Bu BPA konjuge olan BPA' dır (10). Ancak BPA dermal temas ya da solunum yoluyla bu metabolizma bariyerini atlatarak vücuda alınabilir. Bu sayede serbest BPA kana karışır ve vücuttaki serbest BPA oranı direk olarak yükselmiş olur. Gıda maddeleri günlük insan vücuduna alınan BPA' nın %'90 kadarını oluşturmasına rağmen serbest halde bulunan BPA daha büyük bir tehlike kaynağı oluşturduğundan solunum ve dermal temas yoluyla alınan BPA' da göz ardı edilmemelidir (8).

3.1. BPA' nın Vücuttaki Etki Yolları

BPA' nın öncelikli olarak östrojen reseptörlerine (ER α ve ER β) bağlanmak için yüksek affinite gösterdiği yayınlanan birçok çalışmada gösterilmiştir (11,21). Bu özelliğinden dolayı da her şeyden önce üreme sistemi ve canlı metabolizması üzerine olumsuz etkilere sahip olacağı bilinmektedir (9).

Östrojen reseptörlerine karşı göstermiş olduğu bu yüksek affiniteli bağlanma BPA' nın Endokrin bozucu kimyasallardan (EDC) biri olarak sınıflandırılmasına neden olmuştur (12). Ancak diğer EDC' lerde olduğu gibi BPA' da farklı yollarla vücudu etkileyebilir. Örneğin Nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olan ve plasenta, fetüs ve yeni doğanlarda yüksek oranda eksprese edilen östrojenle ilgili Gama reseptörlerine bağlanabilir veya steroid hormon sentezi ve metabolizması ile bağlantısı olan aril-hidrokarbon reseptörlerine bağlanabilir (22). Androjen reseptörlerine veya Tiroid

reseptörlerine de bağlanabilir. Tüm bunların yanı sıra bu reseptörler olmadan bile direk olarak pankreas, merkezi sinir sistemi, bağışıklık sistemi gibi diğer yapılar ve fizyolojik sistemler ile de etkileşime girebilir (2).



Şekil 1: BPA' nın muhtemel etki yolları (2).

3.2. BPA' nın Toksisitesi ve Hastalıklar ile ilişkisi

İnsanların BPA' dan korunmasını sağlamak amacıyla çeşitli çalışmalar ülkeler tarafından yapılmaya başlanmıştır (23). ABD çevre koruma ajansı ve Avrupa gıda güvenliği ajansları bu konuda 50 mg/kg/gün gibi tolere edilebilir bir doz belirlemiş olsalar da bunun çok daha altındaki dozlarda bile birçok zararlı etkisinin olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (13). Ayrıca bu tolere edilebilir BPA miktarının yaşam içerisinde sürekli ve uzun süreli devam ettiği de unutulmamalıdır (8).

BPA' nın toksisitesi vücuttaki sistemleri, organları veya dokuları etkileyebilir. Daha önce söz edilen reseptörler aracılığı ile vücuttaki hormonları taklit ya da bloke eder böylece vücudun endokrin sisteminin işleyişini bozabilir (8). Örneğin BPA kan serumunda kortizol konsantrasyonunu azaltır ve progesteron, östrojen, LH gibi hormonlarında artışına neden olur. Bu da üreme sistemi üzerinde bir toksik etki şekillendirir (13). Ayrıca oksidatif strese neden olarak hücre hasarı şekillendirir böylece

sitotoksik bir etkisi de ortaya çıkar. Yine aynı şekilde oksidatif stres ve diğer etkileri ile birlikte sinirsel hücrelerin gelişimini ve çoğalmasını engelleyerek nörotoksitede şekillendirebilir (8). Tüm bunların yanında gelişimsel sistemlerin toksisitesi, oluşturduğu metabolik bozukluklar, sağlık anomalileri, nöroendokrin disfonksiyon gibi birçok başlık BPA'nın toksik etkilerine örnek olarak verilebilir (13).

BPA toksik etkileriyle birlikte birçok hastalığın gelişmesine yol açar. BPA maruziyeti sonucunda alerji ve astım ile birlikte obezite, tip 2 diyabet, kalp hastalıkları, nörolojik bozukluklar, kanserler, karaciğer enzim anormallikleri, hiperaktivite, öğrenme eksiklikleri gibi birçok hastalık ya da patolojik bozukluğun ilişkisi birçok çalışmanın konusu olmuştur (14,15,16,17,18,19,20).

3.3. BPA ve Çevre

BPA'nın çevredeki varlığı maalesef sadece insanların üretim faaliyetleri ile alakalıdır. Özellikle plastik materyallerin üretiminde kullanılan BPA insanlar tarafından çevrenin bu plastik atıklar ile kirletilmesi nedeniyle doğaya ve atmosfere yayılır (8). Üretimi dünya genelinde çok yaygın olduğu için çevresel ortamda bulunması kaçınılmaz olarak görülmektedir. Plastik maddelerden çözünerek doğal yaşama karışan BPA'nın toprakta ki yarı ömrü 1-10 gün, tatlı su kaynaklarında 4-5 gün, deniz sularında ise çok daha fazladır. Su borularının iç kaplamasında bile BPA olduğu düşünülürse içme sularını bile kontamine edebilmektedir (13).

BPA materyallerin veya atıkların yanması sonucu atmosfere de ulaşabilir. Çevresel atıkların kötü yönetimi ve yakılması ya da çöp arıtma tesisi, kanalizasyon arıtma tesisi gibi fabrikaların yakınından BPA atmosfere salınabilir. Ayrıca iç ortamda (ev ortamı) elektronik eşya ve mobilyaların emilmesini nedeniyle havada daha yüksek miktarlarda BPA bulunabilir. Havada ki bu BPA çoğunlukla diğer toz parçacıklarına yapışır ve bu tozların solunması ile canlılara ulaşır (8).

4. Sonuç

BPA dünya genelinde insan sağlığına, doğal yaşama, sucul yaşama ve çevreye olumsuz etkileri olan tehlikeli bir kimyasal maddedir. Özellikle yeni doğan ve çocuklarda bu kimyasala karşı direnç yetişkinlere oranla oldukça düşük olmasından dolayı bu kimyasalla temaslarından kaçınılmalıdır. Son yıllarda ülkemizde dahil olmak üzere özellikle bebek ve çocuk gereçlerinde BPA kullanımı azaltılmaya başlanmıştır. Dünya üzerinde özellikle gelişmiş ülkeler daha geniş çaplı önlemler alma yoluna gitmiştir. Sonuç olarak BPA gibi endokrin bozucu kimyasalların insan sağlığına ve çevreye zararlı olduğu

bir gerçektir ve bu nedenle çevresel atıkların yönetimi ve imhası oldukça önemli bir konudur. EDC'lerden kaçınmak sağlık ve çevre için gereklidir.

5. Referanslar

- [1] Adegoke, E.O., Md Rahman, S., Amjad, S., Pang, W-K., Ryu, D-Y, Park, Y-J, Pang, M-G. (2022). Bisphenol A damages testicular junctional proteins transgenerationally in mice. *Environmental Pollution*, 302, 119067
- [2] Kawa, I.A., Masood, A., Fatima, Q., Mir, S.A., Jeelani, H., Manzoor, S., Rashid, F. (2021). Endocrine disrupting chemical Bisphenol A and its potential effects on nfemale health, Diabetes & Metabolic Syndrome: *Clinical Research & Reviews*, 15, 803-811
- [3] Azizi, D., Arif, A., Blair, D., Dionne, J., Filion, Y. et.al. (2022). A comprehensive review on current technologies for removal of endocrine disrupting chemicals from wastewaters. *Environmental Research*, 207, 112196
- [4] Schuga, T.T., Janesick, A., Blumberg, B., Heindel, J.J. (2011) Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 127, 204– 215
- [5] Lacouture, A., Lafront, C., Peillex, C., Pelletier, M., Audet-Walsh, E. (2022) Impacts of endocrine-disrupting chemicals on prostate function and cancer. *Environmental Research*, 204, 112085
- [6] Metcalfe, C.D., Bayen, S., Desrosiers, M., Muñoz, G., Sauv'e, S., Yargeau, V. (2022) An introduction to the sources, fate, occurrence and effects of endocrine disrupting chemicals released into the environment. *Environmental Research*, 207, 112658
- [7] Rotimi, O.A., Olawole, T.D., De Campos, O.C., Adelani, I.B., Rotimi, S.O. (2021) Bisphenol A in Africa: A review of environmental and biological levels. *Science of the Total Environment*, 764, 142854

- [8] Xing, J., Zhang, S., Zhang, M., Hou, J. (2022) A critical review of presence, removal and potential impacts of endocrine disruptors bisphenol A. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 254,109275
- [9] Szymanska, K., Makowska, K., Gonkowski, S. (2018) The influence of high and low doses of bisphenol a (bpa) on the enteric nervous system of the porcine ileum. *IJMS*, 19:917.
- [10] Sakamoto, H., Yokota, H., Kibe, R., Sayama, Y., Yuasa, A. (2002) Excretion of bisphenol A-glucuronide into the small intestine and deconjugation in the cecum of the rat. *BBA- General Subjects*, 1573:171–6.
- [11] Inoue, H., Yokota, H., Makino, T., Yuasa, A., Kato, S. (2001) Bisphenol A glucuronide, a major metabolite in rat bile after liver perfusion. *ASPET Journals*, 29:1084–7.
- [12] Xu, J., Huang, G., Guo, T. (2016) Developmental bisphenol A exposure modulates immune-related diseases. *Toxics*, 4:1-23.
- [13] Tarafdar, A., Sirohi, R., Balakumaran, P.A., Reshmy, R., Madhavan, A. et.al. (2022) The hazardous threat of Bisphenol A: Toxicity, detection and remediation. *Journal of Hazardous Materials*, 423, 127097
- [14] Koike, E., Yanagisawa, R., Win-Shwe, T.-T., Takano, H. (2018) Exposure to low-dose bisphenol a during the juvenile period of development disrupts the immune system and aggravates allergic airway inflammation in mice. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 32: 1-14.
- [15] Bodin, J., Bølling, A.K., Becher, R., Kuper, F., Løvik, M., Nygaard U.C. (2014) Transmaternal bisphenol a exposure accelerates diabetes type 1 development in nod mice. *Toxicol Sci*. 137:311–23.
- [16] Carwile, J.L. & Michels, K.B. (2011) Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. *Environ Res*, 111:825–30

- [17] Donohue, K.M., Miller, R.L., Perzanowski, M.S., Just, A.C., Hoepner, L.A., Arunajadai, S., et al. (2013) Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*, 131:736-742.
- [18] Shankar, A. & Teppala, S. (2011) Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 96:3822–6.
- [19] Tolba, A.M. & Mandour, D.A. (2018) Histological effects of bisphenol-A on the reproductive organs of the adult male albino rat. *Eur J Anat*, 22:89–102.
- [20] Takahashi, M., Komada, M., Miyazawa, K., Goto, S., Ikeda, Y. (2018) Bisphenol A exposure induces increased microglia and microglial related factors in the murine embryonic dorsal telencephalon and hypothalamus. *Toxicol Lett*. 284:113–9.
- [21] Seachrist, D.D., Bonk, K.W., Ho, S-M., Prins, G.S., Sotod, A.M., Keria, R.A. (2016) A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reproductive Toxicology*, 59,167–182.
- [22] Vom Saal, F.S. & Vandenberg, L.N. (2020) Update on the Health Effects of Bisphenol A: Overwhelming Evidence of Harm. *Endocrinology*, Vol 162, No. 3, 1–25.
- [23] Pérez-Bermejo, M., Mas-Pérez, I., Murillo-Llorente, M.T. (2021) The Role of the Bisphenol A in Diabetes and Obesity. *Biomedicines*, 9, 666.

insoc

Scientific Researches in Health Sciences

CHAPTER 07



Ortodontide Güncel Yaklaşımlar: Şeffaf Plak Tedavileri

(Kübra Yıldız, Kübra Gülnur Topsakal)

Ortodontide Güncel Yaklaşımlar: Şeffaf Plak Tedavileri

Kübra Yıldız¹, Kübra Gülnur Topsakal²

¹SBÜ Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD,
E-mail: dtkubra9454@gmail.com

²SBÜ Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD,
E-mail: gulnurbarut@hotmail.com

1. Giriş

Ortodontik tedavi, gelişen teknolojiyi takiben değişen yaşam tarzı ve artan sosyal farkındalık ile birlikte sadece çocuklara uygulanan bir tedavi yöntemi olmaktan çıkmış, bireyler arasındaki artan estetik beklentiye paralel olarak erişkinlere uygulanan ortodontik tedaviler de yıllar içerisinde artan bir popülerite kazanmıştır (1). 1970'lerde aktif yapılmaya başlanan bu tedaviye talep yıllar içerisinde hızla artış göstererek günümüze kadar gelmiş ve estetik beklentinin artması, hastaları az fark edilen veya fark edilmeyen ortodontik tedavi seçeneklerine yönelmelerine neden olmuştur. Buna bağlı olarak da plastik, zirkon, polikarbonat, vinil ya da seramik braket ve teflon ile kaplanmış teller piyasaya sunulmuştur. Estetik kaygı doğrultusunda ilk üretilen braketler, plastik ve seramik braketlerdir (2). Rengi diş rengine yakın üretilen bu braket ve tellerle estetik ihtiyaçları tam olarak karşılanamayan hastalar, ortodontistleri dişin lingual yüzeyine yapıştırılan ve fark edilmeyen lingual braketler ve ya daha az fark edilen şeffaf plakların kullanımına yönlendirmiştir. Bu yöntemlerle tedavi edilmiş hastalarda, tatmin edici estetik görünümün kişilerin özgüvenlerinde artışa neden olduğu gözlenmektedir (3).

Şeffaf plaklarla ortodontik tedavi, 1997 yılında tanıtılan ve 1999'da kullanılmaya başlanan Invisalign şeffaf plakları ile gündeme gelmiştir ve sonrasında birçok firma tarafından üretilmeye başlanmıştır (4,5). 2003'de yapılan bir çalışmaya göre, Kanada ve ABD'de 6.000 ortodontist ve 40.000 hasta bu sistemi kullanmaktadır (6). Günümüzde en yaygın kullanılan sistemler, Invisalign (Align Technology, California, ABD), MTM Clear Aligner (Dentsply International, NY, ABD), CA-Clear Aligner (ScheuPDental GmbH, Iserlohn, Germany), ECligner (eClear International, Seoul, Korea), ASO Aligner (ASO International, Tokyo, JAPAN) ve ClearPath (ClearPath Orthodontics, ABD)'dir (7–10). Bu sistemler genel olarak birbirlerine benzeseler de, 3 boyutlu (3B) yazılım sistemleri, üretim biçimleri, plak kullanım süreleri, üretilen malzemeler, hasta ve hekime olan yaklaşımları açısından aralarında farklılıklar bulunmaktadır.

2. Şeffaf Plaklarla Yapılan Ortodontik Tedavinin Avantajları ve Dezavantajları

2.1. Şeffaf Plaklarla Tedavinin Avantajları (6,11)

- 1.Şeffaf oldukları için estetik görünüm sağlarlar.
- 2.Kullanımlarının kolay olması hasta kabulünü artırır.
- 3.Hasta başında geçirilen zaman kısadır.
- 4.Parafonksiyonel aşınmaları önler.
- 5.Tedavi sonundaki durum öngörülebilirdir.
- 6.Dekalsifikasyon ve çürük oluşturma riski daha azdır.
- 7.Periodontal problemi olan hastalara önerilmektedir.
- 8.Tedavi sırasında plaklarla beyazlatma yapılabilir.

2.2. Şeffaf Plaklarla Tedavinin Dezavantajları

1. Sıklıkla tipping hareketi elde edilir.(4)
2. Kök hareketlerinin başarısı kron hareketine göre daha düşüktür.(35)
- 3.Apereyin var olan kalınlığı posterior bölgede intrüzyona neden olabilmektedir.(4)
4. Rotasyon kontrolü, ekstrüzyon, uprighting ve paralel kök hareketlerinin gerçekleşmesi daha kısıtlıdır. Bu hareketlerin ağız içine yansıyabilmesi için ataşman yerleştirilmesi ve ek mekanikler gerekir.(4,6,35)
5. Relaps riski daha fazladır.(30)
6. İntermaksiller düzeltme sınırlıdır. Şiddetli bozukluklarda fonksiyonel ya da cerrahi tedavi gerekebilmektedir.

3. Şeffaf Plakların Tarihiçesi

10 yıldan fazladır şeffaf plak teknolojisi ile apareyler üretilmektedir fakat 20. yy'ın yarısına kadar bu apareylerden öncelikli beklenti dişleri düzeltmek değildir (12). Kesling 1944'de, debondingten sonra final aşamasında kullanılan 'positioner' olarak isimlendirilen apareyi üretmiştir (13). Hastanın tedavisinin son aşamalarında alınmış ölçülerde set up ile planlanan ve malzemesi kauçuk olan bu aparey ile dişlere hareket verebileceği fark edilince de şeffaf plaklar keşfedilmiştir. Şeffaf plak uygulamaları, 1959'da Marshall & Horvay'in ürettiği basınç ile vakumlama aygıtının kullanılmasıyla birlikte devam etmiştir. 1960'da Nahoum, 'Vacuum Former'

cihazı ile ilk ‘aligner’ı üretmiş ardından da hastada uygulamıştır (14). Şeffaf apareyler arasında en çok duyulan Raintree Essix’in geliştirdiği essix plaktır (Dentsply, Raintree Essix, Metairie, LA, ABD) (14) . 1971 yılında Ponitz, ‘invisible retainer’ isimli bir aparey tanıtarak bu aparey ile limitli diş hareketi sağlayabildiğini rapor etmiştir (15). Sheridan ve ark. ise *airrotor stripping* işlemi ile birlikte şeffaf essix apareyi kullanarak dişlerde düzelme sağladıklarını bildirmişlerdir (16). Bu teknik Kesling’in önerisine dayanmaktadır ancak yeni diş hareketi elde edebilmek için tekrardan bir set up hazırlanması gerekliliği ciddi zaman gerektirir.

Şeffaf plakların termoplastik olarak diğer malzemelere göre daha katı olması, tek bir şeffaf plakla limitli diş hareketi elde edilebilmesine neden olur. Aynı plaktan ek hareket isteniyorsa mevcut şeffaf plak tekrar şekillendirilmeli ya da yeni bir şeffaf plak üretilmelidir. Belirlenmiş bir sıcaklığa kadar ısıtılabilen özel şekillendirici pensler, plağın şeklini değiştirebilir ve bu sayede ek diş hareketi sağlanabilir. Bunun maliyeti yeni plak üretimine göre oldukça düşüktür ancak pensler ile şekillendirme yaparken şeffaf plaklara uygulanabilecek gerilim en fazla 3 mm kadardır; bundan da fazlasını uygulamak şeffaf plağı incelterek kuvvet uygulamayacak hale getirir. Bu nedenle özel pensler yardımıyla tekrardan şekillendirilen şeffaf plaklarla kısıtlı ve kontrolsüz bir hareket sağlanır. Bu şekilde kompleks sorunlara çözüm bulamadığından fazla hareket gerektiren durumlarda aşamalı hareket gerçekleştirebilen şeffaf plak teknikleri geliştirilmiştir (17).

Şeffaf Plaklarla Tedavi Sistemleri, Essix sistemleri ve CAD/CAM sistemleri olmak üzere 2’ye ayrılır:

3.1. Essix Sistemleri

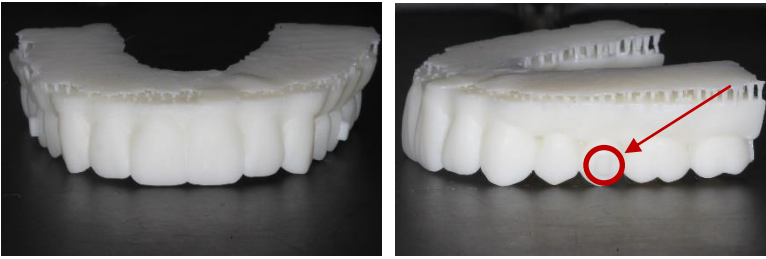
1993’de Sheridan essix sistemleri ilk kez piyasaya tanıtmış ve Raintree Essix tarafından daha da geliştirilmiştir. Bu sistemde alçıdan elde edilen model üzerinde basınç ve ısı ile şekil verilen şeffaf plaklar kullanılmaktadır. Ayrıca essix plaklar; eklem plağı, beyazlatma plağı, anterior geçici köprü, yer tutucu, alışkanlık kırıcı gibi birçok alanda da kullanılmıştır. Bu plakların kullanımına pekiştirme amaçlı başlansa da zamanla aktif hareket elde etme amacıyla kullanılmaya devam edilmiştir (18). Kullanımı kolay, maliyeti minimal, estetik bir apareydir fakat en önemli dezavantajı her bir aşamada ölçü alma gerekliliğidir.

Sheridan’a göre bir diş hareketi gözlemlmek için uygun boşluk, süre ve kuvvet gerekir. Essix sisteminde kuvvet, diş yüzeyine kompozit materyalden çıkıntılar yapılarak ya da Hilliard Thermoplier (Dr. Keith Hilliard, Lakeland, Florida) pens ile plakta oluşturulan çıkıntılarla sağlanmaktadır. Diş hareketi için modellerde block out yapılarak yer sağlanmakta ya da düşük devirli

motorlarla plağın içerisinde bir alan oluşturulmaktadır. Ortodontik hareket elde etmek için plaklar yemek yeme dışında tüm gün takılmalıdır (18). Essix sisteminde ayda 1 mm diş hareketi istenir ve tipping, rotasyon, ekstrüzyon, intrüzyon ve tork hareketleri elde edilebilir (19).

3.2. CAD/CAM Sistemleri

Bu sistemlerin çalışma prensibi, CAD/CAM (bilgisayar destekli tasarım/bilgisayar destekli üretim) teknolojisini laboratuvardaki işlemleri ile birleştirerek şeffaf plaklarla diş hareketinin elde edilmesidir. (4,7,20,21). Şeffaf plakların tasarımı ve üretimi Kesling'in model set-up fikrini temel almaktadır. Bu teknikte, dişler segmente edilir ve olması gereken ideal yerine getirilir. Fakat her randevuda yeni ölçü gerekmesi pratik ve konforlu değildir. CAD/CAM teknolojisinde ise çene modelleri ya da ağız içi dijital olarak taranır, 3B yazılım programlarında sanal tedavi planı oluşturulur ve sistemden doktor onayı gerçekleştikten sonra plaklar seri olarak üretime başlanır (6,10) (Şekil 1).



Şekil 1. 3D yazıcılarda üretilen üst çene modelinin önden ve yandan görünümü. Ok ile gösterilen; dikdörtgen ataçman

Günümüzde, CAD/CAM teknolojisini kullanarak üretim gerçekleştiren çok sayıda sistem vardır. Plaklar tek tip sertlikte ve kalınlıkta bir aşamalı olabilirken; yumuşaktan sertte doğru sertliği ve kalınlığı değişen üç aşamalı teknik de olabilir. Tek aşamalı teknikte, EonAligner ve Invisalign sistemleri varken, üç aşamalı teknik ile çalışan ECligner, Clear Aligner (CA) ve Clearfix sistemleri bulunmaktadır.

3.2.1. CAD/CAM Sistemi ile Üretilen Şeffaf Plaklarla Tedavi Aşamaları

3.2.1.1. Kayıtların Toplanması

Ortodontik tedaviye başlamadan önce panoramik ve sefalometrik radyografiler, alt-üst çene modelleri, sentrik okluzyon kayıtları, intraoral ve ekstraoral fotoğraf kayıtları alınmaktadır. Ölçüler, dijital olarak intraoral

tarayıcılar ile elde edilebildiği gibi geleneksel olarak *polivinil siloksan* ölçü materyali kullanılarak da elde edilebilir. Geleneksel yöntemlerle alınan ölçüler taranıp 3 boyutlu görüntüye dönüştürülüp bilgisayar programlarında tedavi planlamasını takiben plak tasarımı yapılacağı için ölçüde bütün dişlerin net olarak izlenebilmesi oldukça önemlidir (6,22). Ölçülerdeki deformasyonu minimuma indirmek adına geliştirilmiş sert alçı ile dökülmesi gerekir (23). Model, fazla alçı kalıntılarından uzaklaştırılmasını takiben plak basımı için hazırlanmış olur (8).

3.2.1.2. Tedavi Planının Belirlenmesi

Muayene kayıtları ve elde edilen modeller 3 boyutlu olarak taranıp bilgisayar sistemine yüklenip tedavi planı oluşturulmaktadır. İlgili firmadaki teknisyenler, uygulayıcı sorumlu doktorun tedavi planını baz alıp modelleri programda 0,075 mm' lik katmanlara bölmekte ve bu parçaları model üzerinde tekrardan yerleştirerek malokluzyon görsel olarak düzeltilmektedir (24).

Tedavi planı hazırlandıktan sonra hekim sistem üzerinden tedaviyi değerlendirmekte, değiştirmek istediği yerleri düzenleyerek yeni tedavi planı oluşturabilmektedir. Sistem üzerindeki final plan, sorumlu hekim sisteminden mutlaka onaylanmalıdır. Sistem üzerinde çene modelleri ayrı ayrı görüntülenebildiği gibi kapanış ilişkisi de görüntülenebilmektedir. Kullanılacak plak sayısı, hareketin karmaşıklığına ve miktarına bağlı olarak değişmektedir. Tedavinin her aşamasında Great Lakes Orthodontic Products, Tonawanda, NY, ABD tarafından sanal 3D modeller '*stereolitografi*' olarak adlandırılan .stl formatına çevrilmektedir (10,12). Bu şekilde üretilen modeller de '*stereolitografik modeller*' olarak isimlendirilmektedir.



Şekil 2. Ministar cihazı

Thermoforming, temoplastik materyalleri ısı ile şekillendirme işlemidir. Scheu ve ark 1966'da ilk termoform makinesini piyasaya sunmuşlardır. Şu anda iki tip termoform makinesi Ministar ve Biostar (Scheu Dental) mevcuttur. Thermoform plak materyalinin, Biostar ya da Ministar cihazında

3D modellerin üzerinde şekillendirilmesi ile şeffaf plaklar üretilir (6) (Şekil 2, Şekil 3, Şekil 4).



Şekil 3. Termoform plağın ministar cihazında model üzerinde şekillendirilmesi



Şekil 4. Plağın elde edilmesi

3.2.1.3. Şeffaf Plakların Uygulanması

Ortodontist tarafından tedavi onayı verildikten sonra hastanın tüm şeffaf plakları üretilir ve kenarları düzeltilerek dezenfekte edilip hekime kargolanır (10) (Şekil 5, Şekil 6). Tedaviye başlanan ilk randevuda başlangıç ve ataşman transfer plağı takılarak uyumuna ve rahatlığına bakılır. Ataşman transfer plağı ile dişler üzerine ataşmanlar yerleştirilir ve tedavi planına göre gerekiyorsa *airrotor stripping* yapılır. Hastaya plakları nasıl kullanması gerektiği ve temizliği ile ilgili gerekli bilgilendirme yapılır.(24).



Şekil 5. Teknisyen tarafından plağın fazlalıklarının alınması ve kenar uyumunun sağlanması



Şekil 6. Üretilen 3D model ve şeffaf plak

Tek aşamalı sistemle üretilen plaklarda, hastaya tek tip kalınlıktaki (0,3 mm) plak teslim edilir ve hastaya plakları 3 hafta kullanacağı söylenir. 4. haftada kontrol için çağrılır. Üç aşamalı sistemde, hastaya üç plak teslim edilir (yumuşak(0,5 mm), orta(0,6 mm), sert 0,75 mm) . Yumuşaktan serte doğru sırasıyla her hafta plakları değiştirerek kullanması söylenir. Hasta takibi 3 hafta ara ile yapılır. Kontrol randevularında hastadaki diş hareketinin sanal simülasyonu takip edip etmediği karşılaştırılarak incelenir (12).

4. Şeffaf Plaklarla Diş Hareketi

Brezniak'ın 2008 yılında yayınlanan makalesinde, şeffaf plaklarla elde edilen diş hareketlerini biyomekanik açıdan incelemiş ve elde edilebilen ve edilemeyen diş hareketlerini açıklamıştır (25). Brezniak, şeffaf plakların ağıza yerleştirilmesi ile birlikte plağın elastik özelliği sebebiyle hareketi istenen diş tarafından yukarıya doğru itilmektedir. Bu kuvvet, karpuz çekirdeğine işaret parmağı ve başparmak ile kuvvet uygulandığında karpuz çekirdeğinin fırlamasına benzetildiğinden '*watermelon seed effect (karpuz çekirdeği etkisi)*' olarak isimlendirilmiştir. Böylece dişten uzaklaşmaya başlayan plak çiğneme kuvvetlerinin etkisiyle tekrar dişlere doğru yaptığı baskı kuvveti ile 'sekonder intrüzyon hareketi (postterapötik intrüzyon)' oluşturmaktadır. Apareye dişetine doğru kuvvet uygulandığında gingival alanda dişten ayrılmakta ve paralel hareketin gerçekleşmesi de zorlaşmaktadır. Oluşan bu etkiyi minimuma indirmek için ataşmanların kullanılması gerekmektedir. Ataşmanlar, plağın yüzey alanını daha da arttırarak tutuculuğa katkı sağlarken aynı zamanda kron ve kök hareketlerinin kontrolüne de yardımcı olur. Şeffaf plaklarla genellikle *intrüzyon* ve *tipping* hareketleri elde edilmesi kolayken, ekstrüzyon hareketi ve paralel hareketin elde edilmesi daha zordur. Kuvvetin, gingivalden uygulanması ile paralel hareket, insizalden uygulanması ile *tipping* hareketi elde edilebilir. Mezial taraftan uygulandığında distal vertikal ekseninde, distal taraftan uygulandığında ise mezial vertikal ekseninde hareket oluşmaktadır.

İdeal bir ortodontik tedavide maksimum diş hareketi elde edecek aynı zamanda da doku hasarına yol açmayacak biyolojik kuvvet miktarı uygulanmalıdır. Şeffaf plak ile tedavide elde edilen diş hareketinde de kuvvet uygulanan dişe elastik özellikteki plağın istirahat konumuna geçerken ortaya çıkardığı kuvvet etkir. Bu açıdan yeterli miktarda diş hareketi sağlayabilmek için plağın esneklik özellikleri oldukça önemlidir. Plakların uyguladığı kuvvet miktarı plak aktivasyon miktarına da bağlıdır. Aktivasyon miktarı her aşamada her firmaya göre değişmektedir (20,26–32).

Şeffaf plaklarla elde edilen diş hareketleri ise şöyledir:

4.1. Paralel hareket:

Gingivalden ve çift noktadan kuvvet uygulandığında paralel bir hareket elde edilmektedir. Örnek verilecek olursa, dişin distal yönde hareketi planlanıyorsa distal tarafta block out yapılıp, kuvvet hem gingivalden hem mezialden uygulanmalıdır.

4.2. Tipping hareketi:

Dişin hareketinin istendiği yöne *block out* yapıldıktan sonra, karşı tarafa *mounding* ve ya *termoplier* yöntemiyle *tipping* hareketi elde edilmektedir

4.3. Tork hareketi:

Tork hareketi şeffaf plaklarla elde edilmesi zor bir harekettir (33–35). 2014’de yapılan bir çalışmada şeffaf plaklarla yapılan tedavilerde keser dişlerdeki tork hareketi incelenmiş ve başarı oranı %42 çıkmıştır (34). Plaklarla tork hareketi elde edilmesi için bir kuvvet çifti uygulanması gerekmektedir. Kronu linguale kökü labiale hareket ettirmek için kökün lingual gingival üçlüsüne, kronun labial insizal üçlüsüne kuvvet uygulanmaktadır. Diş hareketinin planlandığı yöne block out yapılır (27).

4.4. Rotasyon Düzeltimi:

Şeffaf plaklar 45 dereceye kadarki rotasyonların düzeltiminde daha başarılıdır. Rotasyonu düzeltmek için lingual ya da bukkal bölgede ataşmanlar kullanılmaktadır. Kesicilerdeki rotasyonların düzeltimi şeffaf plaklarla daha kolayken (36), kaninlerdeki rotasyonu düzeltmek daha zor olmakta ve ataşmana ihtiyaç duyulabilmektedir (21,37). Rotasyon düzeltiminde, kron meziolinguale hareket ettirilmesi istendiğinde meziolabial ve distolingualde kuvvet uygulanır, distobukkal ve meziolingual alan serbestleştirilir.

4.5. Ekstrüzyon Hareketi:

Ekstrüzyon hareketi şeffaf plaklarla elde edilmesi zor olan hareketlerden biridir (105). Ekstrüzyon elde etmek için plak üzerinde pencere oluşturulmakta ve o alana yerleştirilen buttondan verilen elastiklerle elde edilebilmektedir.

4.6. İntrüzyon Hareketi:

Şeffaf apareylerle intrüzyon hareketi elde etmek için mutlaka ataşmanlardan faydalanılmalıdır (7). İntrüzyon istenen dışın labial ve lingualine ataşmanlar yerleştirilerek elastikler asılmakta ve bu şekilde intrüzyon elde edilmektedir.

5. Sonuç

Günümüzde özellikle erişkin bireylerin estetik beklentilerinin daha da arttığı ve bu durumun hekimleri ve hastaları yeni tedavi yöntemlerine yönlendirdiği bilinen bir gerçektir. Bu bağlamda şeffaf plak tedavilerinin yeterli klinik çalışma ve deneyim ile eksiklerinin giderilebileceği ve klinik kullanımının daha da yaygınlaşabileceği düşünülmektedir.

6. Referanslar

- [1] Alexander RG, Sinclair PM, Goates LJ. Differential diagnosis and treatment planning for the adult nonsurgical orthodontic patient. *Am J Orthod.* 1986 Feb 1;89(2):95–112.
- [2] Ghafari J. Problems associated with ceramic brackets suggest limiting use to selected teeth. *Angle Orthod.* 1992 Jun 1;62(2):145–52.
- [3] Jeremiah HG, Bister D, Newton JT. Social perceptions of adults wearing orthodontic appliances: A cross-sectional study. *Eur J Orthod.* 2011;33(5):476–82.
- [4] Phan X, Ling PH. Clinical Limitations of Invisalign [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: www.cda-adc.ca/jcda
- [5] Kuo E, Miller RJ. Automated custom-manufacturing technology in orthodontics. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2020 Jul 1];123(5):578–81. Available from: <http://www.ajodo.org/article/S0889540603000519/fulltext>
- [6] Joffe L. Invisalign®: early experiences. *J Orthod.* 2003;30(4):348–52.

- [7] Graber TM, Vanarsdall RL, Vig KWL, Huang GJ. *Orthodontics: current principles and techniques*. St Louis. Mosby, Inc; 2000.
- [8] Kim TW, Ozturk-Ortan Y. Clear Aligner Appliances: Fabrication and Clinical Application. *TURKISH J Orthod*. 2009;22(3):256–66.
- [9] Kim T-W, Echarrri P. Clear aligner: an efficient, esthetic, and comfortable option for an adult patient. *World J Orthod*. 2007;8(1).
- [10] Wong BH, Scholz RP, Turpin DL. Invisalign A to Z. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2002 May 1;121(5):540–1.
- [11] Ali SAAH, Miethke HR. Invisalign®, an innovative invisible orthodontic appliance to correct malocclusions: Advantages and limitations. *Dent Update [Internet]*. 2012 Jun 20 [cited 2020 Aug 18];39(4):254–60. Available from: <https://www.magon linelibrary.com/doi/abs/10.12968/denu.2012.39.4.254>
- [12] Chorak A. Interproximal reduction in conjunction with plastic aligner Interproximal reduction in conjunction with plastic aligner therapy : a retrospective pilot study. therapy : a retrospective pilot study. 2011 [cited 2020 Aug 19]; Available from: <https://doi.org/10.18297/etd/247>
- [13] Kesling HD. The philosophy of the tooth positioning appliance. *Am J Orthod Oral Surg*. 1945 Jun 1;31(6):297–304.
- [14] Nahoum HI. The vacuum formed dental contour appliance. *NY State Dent J*. 1964;9:385–90.
- [15] Ponitz RJ. Invisible retainers. *Am J Orthod*. 1971;59(3):266–72.
- [16] Sheridan JJ. Essix retainers: fabrication and supervision for permanent retention. *J Clin Orthod*. 1993;27:37–45.
- [17] Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. *Contemporary orthodontics* 4th ed. Philadelphia: Mosby. 2007;
- [18] Sheridan JJ, Hilliard K, Armbruster P. Essix appliance technology:: applications, fabrication, and rationale. na; 2003.
- [19] Sheridan JJ. Essix appliances: minor tooth movement with divots and windows. *J Clin Orthod*. 1994;28:659–63.

- [20] Kravitz ND, Kusnoto B, BeGole E, Obrez A, Agran B. How well does Invisalign work? A prospective clinical study evaluating the efficacy of tooth movement with Invisalign. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2009 Jan 1;135(1):27–35.
- [21] Boyd RL, Miller RJ, Vlaskalic V. The Invisalign system in adult orthodontics: mild crowding and space closure cases. *J Clin Orthod.* 2000;34(4):203–12.
- [22] Perelmuter MJ. The aligner treatment chart. *J Clin Orthod JCO.* 2007;41(4):217.
- [23] Craig RG. Review of dental impression materials. *Adv Dent Res.* 1988;2(1):51–64.
- [24] Vlaskalic V, Boyd R. Orthodontic treatment of a mildly crowded malocclusion using the Invisalign System. *Aust Orthod J.* 2001;17(1):41.
- [25] Brezniak N. The Clear Plastic Appliance A Biomechanical Point of View. *Angle Orthod.* 2008 Mar 1;78(2):381–2.
- [26] Kravitz ND, Kusnoto B, Agran B, Viana G. Influence of attachments and interproximal reduction on the accuracy of canine rotation with invisalign. *Angle Orthod [Internet].* 2008 Jul 1 [cited 2020 Aug 19];78(4):682–7. Available from: <http://meridian.allenpress.com/angle-orthodontist/article-pdf/78/4/682/1384173/0003-3219>
- [27] Graber LW, Vanarsdall RL, Vig KWL, Huang GJ. *Orthodontics-e-book: current principles and techniques.* Elsevier Health Sciences; 2016.
- [28] Kohda N, Iijima M, Muguruma T, Brantley WA, Ahluwalia KS, Mizoguchi I. Effects of mechanical properties of thermoplastic materials on the initial force of thermoplastic appliances. *Angle Orthod.* 2013;83(3):476–83.
- [29] Krieger E, Seiferth J, Marinello I, Jung BA, Wriedt S, Jacobs C, et al. Invisalign® treatment in the anterior region Were the predicted tooth movements achieved? Wurden die vorhergesagten Zahnbewegungen erreicht? *J Orofac Orthop.* 2012;73(5):365–76.
- [30] Kuncio D, Maganzini A, Shelton C, Freeman K. Invisalign and traditional orthodontic treatment postretention outcomes compared using the American Board of Orthodontics objective grading system. *Angle Orthod.* 2007;77(5):864–9.

- [31] Tuncay OC. The invisalign system. Quintessence Publishing Company; 2006.
- [32] Kwon J-S, Lee Y-K, Lim B-S, Lim Y-K. Force delivery properties of thermoplastic orthodontic materials. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2008;133(2):228–34.
- [33] Simon M, Keilig L, Schwarze J, Jung BA, Bourauel C. Forces and moments generated by removable thermoplastic aligners: Incisor torque, premolar derotation, and molar distalization. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2014;145(6):728–36.
- [34] Simon M, Keilig L, Schwarze J, Jung BA, Bourauel C. Treatment outcome and efficacy of an aligner technique—regarding incisor torque, premolar derotation and molar distalization. *BMC Oral Health.* 2014;14(1):68.
- [35] Pavoni C, Lione R, Laganà G, Cozza P. Self-ligating versus Invisalign: analysis of dento-alveolar effects. *Ann Stomatol (Roma).* 2011;2(1–2):23.
- [36] Australian Orthodontic Journal [Internet]. 2012 [cited 2020 Aug 27]. Available from: www.aso.org.au/aoj
- [37] Simon M, Keilig L, Schwarze J, Jung BA, Bourauel C. Forces and moments generated by removable thermoplastic aligners: incisor torque, premolar derotation, and molar distalization. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2014;145(6):728–36.

**Scientific Researches in
Health Sciences**

CHAPTER 08



**İmplant Edilen İşitme Cihazlarında Biyofilm
Sorunu ve Biyofilm Oluşumunu Önlemeye Yönelik
Mevcut Biyoteknolojik Yaklaşımlar**

(Kübra Kelleci, Eda Gölebatmaz)

İmplant Edilen İditme Cihazlarında Biyofilm Sorunu ve Biyofilm Oluşumunu Önlemeye Yönelik Mevcut Biyoteknolojik Yaklaşımlar

Kübra Kelleci^{1,2}, Eda Gölebatmaz³

¹*Beykoz Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü*

²*Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü,
E-mail: kubrakelleci@beykoz.edu.tr*

³*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Bölümü,
E-mail: glbtmzed@gmail.com*

1. Giriş

Biyofilm, mikroorganizmaların canlı konak hücrelerine ya da implantlar gibi cansız yüzeylere tutunup kolonize olarak, ekstraselüler matris (ECM) içerisinde korunaklı bir şekilde kalabilmesini sağlayan bir yapıdır (Cerca vd.,2005; Flemming vd.,2016). ECM'nin biyofilmdeki ana rolü, bakteri kolonisini çevrelemek ve bir iskele görevi gören ve hücreleri çevresel tehditlere karşı koruyan substrata yapışmaya yardımcı olmaktır. Ayrıca su tutma oranını artırdığı, inorganik iyonlar ve organik bileşikler adsorbe ettiği, fazla karbon depolayıp yatay gen transferi gerçekleştirdiği de bilinmektedir. Bu sayede biyofilm yapısı içerisindeki mikroorganizmalar konak hücre cevabı, antimikrobiyal tedavi ve olumsuz çevre koşulları gibi etkilerden korunabilmektedir (Georgescu vd.,2017). Kronik, hastane kaynaklı ve tıbbi cihazla ilgili enfeksiyonlara neden olan biyofilmler, mikroorganizmaları antimikrobiyallere karşı koruduğu için antimikrobiyal direncin ortaya çıkmasında ve yayılmasında rol oynamaktadır. Biyofilmlerin antibiyotige direnç göstermesi, biyofilme ilişkili enfeksiyonların tedavisinde tek başına antibiyotik kullanımını etkisiz kılacaktır (Giles vd.,2018). Biyofilmin organizmadan veya implante edilmiş cihazlardan bertarafı oldukça zordur, bu nedenle etkilenen bölgenin sağlıklı durumunu veya protezlerin uygun işlevselliğini geri kazanmak için tıbbi cihazın cerrahi olarak çıkarılması veya değiştirilmesi gerekmektedir. Biyofilm oluşumu birden fazla bakteri türünü içeren karmaşık ve çok adımlı bir süreçtir (Georgescu vd.,2017; Juhlin vd.,2017; Jamal vd.,2018; Narayana ve Srihari, 2019). Bu adımlar aşağıda açıklanarak Şekil 1’de gösterilmiştir.

1.1. Yapışma ve Mikrokolonizasyon

Bakteri hücrelerinin bir yüzeye tutunmaları “adhezyon”, hücreler arası bağlanma ise “kohezyon” olarak adlandırılır. Bakteri ve yüzey arasında oluşan zayıf etkileşimler nedeniyle ilk etkileşim, geçici ve geri dönüşümlü

olabileceğinden, tersinir bağlanma ya da zayıf bağlanma olarak tanımlanır. Bu süreç, mikroorganizmanın özelliklerinden ziyade ortam koşullarından etkilenmektedir. Ortamın sıcaklığı, malzemenin bileşimi, ozmolaritesi, basıncı, pH'ı, oksijen düzeyi önemlidir. Biyofilmlerin malzemelere yapışması esas olarak hidrofobik etkileşimler, protein yapışması, elektrostatik etkileşimler ve Van der Waals kuvvetleri tarafından yönetilir. Bu etkileşimlerin tümü bakterilerin yüzeye yapışık kalmasına yardımcı olur (Gupta vd.,2016; Khatoon vd.,2018). Bu esnada patojenik bakteri hücreleri yukarıda belirtilen fiziksel kuvvetlerin dışında sahip olduğu bakteriyel uzantılar (pili, flagella gibi) aracılığıyla da temas ettikleri yüzeye sıkıca yapışırlar (Veerachamy vd.,2014). Geri dönüşümü olmayan bu bağlanma çeşidi ise sıkı bağlanma olarak bilinmektedir. Bakterilerin implant yüzeyine yapışma yeteneği, hızı ve kapsamı mikroorganizmanın türü ve yüzey özelliklerine bağlıdır. Biyofilm oluşumu çevreye tepki olarak açığa çıkan dinamik bir süreç olup birkaç saat içinde gerçekleşebilir. Yüzeye ve birbirlerine sıkıca tutunan mikroorganizmalar böylece mikrokolonilerin oluşmasını sağlar.

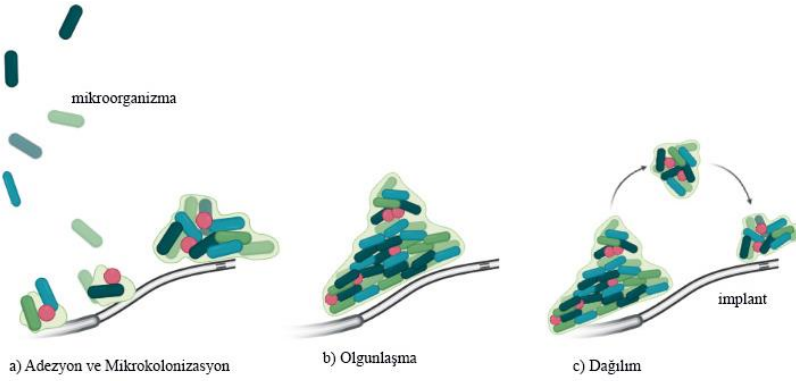
1.2. Olgunlaşma

Mikrokolonilerin oluşumunu takip eden bu aşamada su kanalları gibi davranan birçok mikrokanaallar oluşmaktadır. Bu kanallar aracılığı ile besin ve oksijen biyofilme getirilir ve aynı kanallar aracılığı ile biyofilmden metabolik atıklar uzaklaştırılır. Yapı bu sayede 3 boyutlu bir şekil almaktadır. Bu aşamada yapışan hücreler, biyofilme özgü genleri eksprese ederek kendi aralarında etkileşime girip olgunlaşır. Ayrıca komşu kümelerin büyüklüğünü ve mesafesini algılamayı sağlayan Quorum Sensing (QS) sinyal sistemi sayesinde bağlanma çok daha verimli gerçekleşir (Oppenheimer-Shaanan vd.,2013; Paharik ve Horswill, 2016). Biyofilmdeki her hücre fenotip seviyesinde farklılaşma yeteneğine sahiptir. Bu sayede mikrokoloniler, konakçı bağışıklık savunmalarına, ultraviyole ışığa, antibiyotik ve endüstriyel sterilizasyon maddelerine dirençli büyük yapılara dönüşür (Veerachamy vd.,2014).

1.3. Dağılma ve Ayrılma

Dispersiyon, bakterilerin vücudun bir bölgesinden diğerine yayıldığı dolayısıyla enfeksiyonun yayıldığı bir aşamadır. Yapı içerisindeki hücre yoğunluğu doygunluğa ulaştıktan sonra, besin ve oksijen bazı hücrelere ulaşamamaya başlar, kaynaklar sınırlı hale gelir ve toksik ürünler birikir. Besin açlığı, stres, toksin maddelerin birikimi gibi değişiklikler bu süreci tetikler (Oppenheimer-Shaanan vd.,2013). Mikroorganizmaların bir kısmı ayrılarak serbest duruma (planktonik faza) geçer. Diğer bir kısmı da bu ortam

koşullarından uzaklaşmak için yapıdan ayrılarak konakçının veya implantın farklı yüzeylerine tutunup tekrar biyofilm tabakası oluşturmaktadır.



Şekil 1: Mikrobiyal biyofilm yapısı (a: Adezyon ve Mikrokolonizasyon aşamasında mikroorganizmalar implant yüzeyine tutunurlar. Hücreler arası kimyasal bağlar ve bakteriyel uzantılar sayesinde mikrokoloni oluşumu gerçekleşir; b: Olgunlaşma aşamasında birçok mikrokanalların oluşumu sağlanarak mikrokoloniler olgunlaşır; c: Dağılım aşamasında mikroorganizmaların bir kısmı ayrılarak serbest duruma geçerken diğer bir kısmı da implantın farklı yüzeylerine tutunup tekrar biyofilm oluşturur.)

Biyofilm yapısı patojen kaynaklı (bakteriyel form, genus ya da tür, patojenin gram negatif ya da gram pozitif hücre duvarına sahip olması), fizikokimyasal (hidrofilik, hidrofobik, yüzey enerjisi, fonksiyonel grup), çevresel faktörler (pH, sıvı akış hızı, elektrolit, kayma hızı) ve yüzey morfolojisi (mikro/ nano porozif yapısı, micro /nano pürüzlülük) gibi özellikler tarafından kontrol edilmektedir (Zhang vd.,2013; Junter vd.,2016; Narayana ve Srihari, 2019). Geçmişten günümüze biyofilm oluşumu gıda, tekstil, ilaç, metalurji ve biyomedikal gibi farklı alanlar için ciddi bir tehdit olmaya devam etmektedir (Percival vd.,2015). Tıbbi cihazlarda biyofilm oluşumu, genellikle cerrahi reimplantasyon ile sonuçlanmaktadır. Bu durum sadece diz veya kalça eklemleri gibi enfekte endoprotezler (Muhlhofer vd.,2017) için değil aynı zamanda implante iştirme cihazları (McAllister vd.,2017; Pawlowsk vd.,2005) içinde geçerlidir. Biyomateryalle ilişkili bu enfeksiyonlara sıklıkla *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram-negatif bakteriler neden olur. Narayana ve Srihari'nin (2019), biyofilm enfeksiyonlarının insidansına dair yaptıkları çalışmada, tüm tıbbi cihaz ve ekipmanlar arasında koklear implantların %14-17'lik bir oran ile biyofilm oluşumunun çok daha yüksek bir orana sahip olduğunu belirtmiştir.

İştirme kaybı yüksek insidansı nedeniyle ciddi bir halk sağlığı problemidir. 2018'de yaklaşık 466 milyon insanın iştirme kaybı yaşadığı ve buna bağlı

rehabilitasyona ihtiyaç duyduğu bilinmektedir (Davis ve Hoffman, 2019). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından hazırlanan Dünya İşitme Raporunda ise 2050 yılına kadar yaklaşık 2,5 milyar insanın (her 4 kişiden 1'i) işitme kaybı yaşayacağı bildirilmiştir (Chadha vd.,2021).

İşitme kayıpları genetik anomaliler, ototoksik ilaç kullanımı, mikroorganizmalara maruziyet, otitis media (orta kulak iltihabı), gürültü, travma, kanser vb. nedenlerden kaynaklanarak doğuştan ya da sonradan açığa çıkabilmektedir (Walling vd., 2012; Eggermont, 2017; Korver vd.,2017; Michels vs.,2019). Otitis media, kulak akıntısı ve işitme kaybı ile karakterize yaygın bir patolojidir. Çocuklarda ve yetişkinlerde işitme kaybının birincil nedeni olmakla birlikte derecesine göre akut ya da kronik olarak seyretmektedir. Orta kulağın nemli ve karanlık yapısı, nazofarenkse olan doğal açıklığı, östaki borusuna erişimi gibi nedenlerden dolayı mikroorganizmaların gelişmesi ve koloni oluşturması için oldukça elverişli bir yapıya sahiptir. Özellikle çocuklarda, östaki tüpü gelişimi tamamlanmadığı için orta kulak iltihabı çok daha yaygın görülmektedir (Danishyar ve Ashurst, 2017). Planktonik bakterilerin hızla çoğalması, orta kulak boşluğunda ve östaki tüpünde otoskop ile tanılanması mümkün olmayan biyofilm yapıların oluşmasına neden olur. İltihaplı kulağın su ile teması herhangi bir yüzeyin biyofilm ile kaplanmasına neden olacaktır. Bu durumda akut otitis media kronik otitis mediaya dönüşüm sağlar. Kronik otitis mediada timpanik membranın perfore olması işitme kaybının çok daha ilerlemesine neden olacaktır. Konfokal lazer tarama mikroskopisi, floresan in situ hibridizasyon ve immünohistokimyasal boyama yöntemleri kullanılarak, kronik otitis medialis çocukların orta kulak mukozasında bakteriyel biyofilm oluşumuna rastlandığı tespit edilmiştir (Narayana ve Srihari, 2019). Kronik otitis media, biyofilm kapsamı nedeniyle işitme elemanlarını ve implante edilen işitme cihazlarını etkileyecektir. Biyofilm tabakasının karmaşık yapısı, implantların maruz kaldığı yüzeyin özelliklerini değiştirerek cihaz arızasına neden olabilir. Bu nedenle ameliyat öncesi, ameliyat anında ve ameliyat sonrası mikrobiyal kontaminasyon riski göz önünde bulundurularak steril bir operasyon gerçekleştirilmesi gereklidir (Georgescu vd.,2017).

Patolojilerine göre işitme kayıpları iletim tipi, sensörinöral tip ve mikst tip olmak üzere üç başlık altında incelenebilir. İletim tipi işitme kaybı, ses dalgalarını iletmeye yeteneğini etkileyen kulak kepçesi (aurikula), dış kulak yolu ve orta kulakta (timpanik membran ve maleus, inkus, stapes) meydana gelen anomaliler kaynaklıdır. Sensörinöral tip işitme kaybı iç kulak bozukluklarından kaynaklanmaktadır. Mikst tip işitme kaybı ise hem iletim hem de sensörinöral tip işitme kaybının bir arada görülme durumudur. İletim tipi işitme kaybı nedenleri arasında travma, buşon, kanser, genetik anomaliler, enfeksiyonlar vb. yer almaktadır. Sensörinöral tip işitme kaybı

ise travma, doğal yaşlanma süreci, ototoksik ilaç kullanımı, enfeksiyon ve genetik nedenlere bağlı olarak iç kulaktaki duyusal saç hücrelerinin, vestibulokoklear sinirin ya da bunlar arasındaki sinaptik bağlantıların hasar görmesinden kaynaklanır. İşitme kaybının patolojisine, derecesine ve şiddetine göre farklı teşhis ve tedavi yöntemleri mevcuttur (Walling vd., 2012; Korver vd.,2017; Danishyar ve Ashurst, 2017; Michels vd.,2019). Teşhis yöntemleri arasında kan testleri, radyolojik ve odyolojik muayene yöntemleri yer almaktadır. Tedavi yöntemleri arasında ise medikal ve cerrahi uygulamalar yer almakla birlikte taşınabilir ya da implante edilebilir işitme cihazları ile hasta bireylerin rehabilite edilmeleri söz konusudur (Walling vd.,2012; Korver vd.,2017).

İmlante cihaz gibi eksojen materyalleri kullanan bireyler genellikle postoperatif enfeksiyon riski ile karşı karşıya kalmaktadır (Stöver ve Lenarz, 2009). İmlante işitme cihazı operasyonlarında enfeksiyona maruziyet oranının düşük olduğu bilinse de zaman içerisinde implant üzerinde oluşan biyofilm tabakası bireyde enfeksiyon gelişmesine, cihazın arızalanmasına ve hatta reimplantasyona neden olmaktadır. Kronik enfeksiyon nedeniyle koklear implant cihazlarının çıkarılmasıyla ilgili birkaç rapor da mevcuttur. İmlant revizyon çalışmalarında *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* ajanları tespit edilmiştir (Vila vd.,2017). Bu raporlar implantlarda biyofilmlerin geliştiği ve buna bağlı olarak cihaz arızalanmalarının meydana geldiği belirtilmektedir.

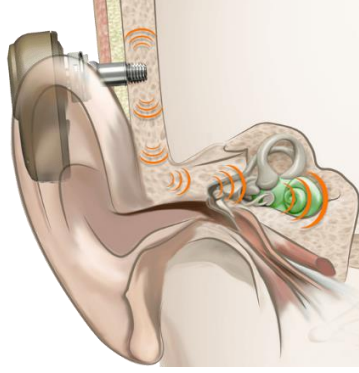
2. İmlante İşitme Cihazları

İşitme cihazı, işitme bozukluğu olan kişilere yardımcı olmak için tasarlanmış sesi amplifiye eden cihazlardır. Sesi alan bir mikrofon, sesi yükselten bir amplifikatör devresi, güçlendirilmiş sesi kulak kanalına ileten minyatür bir hoparlör ve güç sağlayan pillerden oluşmaktadır. İşitme kaybının türüne ve derecesine bağlı olarak, taşınabilir (kulak içi, kulak arkası, kanal içi, cep tipi vb.) ve implante edilebilir işitme cihazları olmak üzere çeşitli rehabilitasyon yöntemleri mevcuttur. İmlante işitme cihazlarında implantasyon mastoid kemiğe, orta kulağa ve iç kulağa cerrahi olarak gerçekleştirilir (Georgescu vd.,2017).

2.1. Kemik İletimli İşitme Cihazı

Kemik iletimli implant, dış ve orta kulağı etkin biçimde baypas ederek, sesi kemik üzerinden iç kulağa doğrudan aktaran tıbbi bir cihazdır. Cerrahi olarak mastoid kemiğe sabitlenir. Şekil 2’de cihazın mastoid kemiğe implantasyonu ve sesin kemik boyunca iletimi gösterilmiştir. İletim tipi

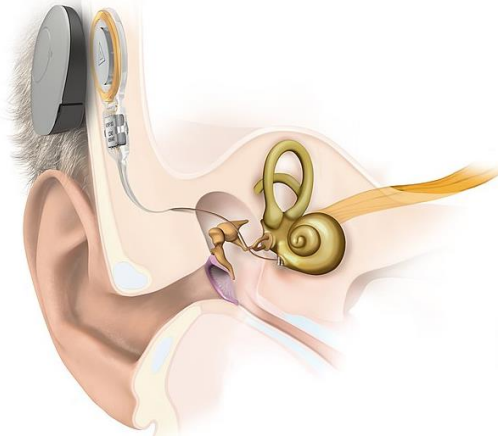
işitme kaybı, mikst tip işitme kaybı ve tek taraflı işitme kaybı olan bireylerde kullanımı uygundur.



şekil 2: Kemik iletimli işitme cihazı (Anonim 1)

2.2. Orta Kulak İmplantı

İmplant, orta kulağın kemikçiklerinden birine ya da oval pencereye sabitlenir, böylece ses titreşimlerinin iç kulak sıvılarına iletilmesi sağlanır. şekil 3'te cihazın görseli gösterilmiştir. İletim tipi veya mikst tip işitme kaybının yanı sıra orta derece sensörinöral işitme kaybı olan bireyler için de etkilidir.

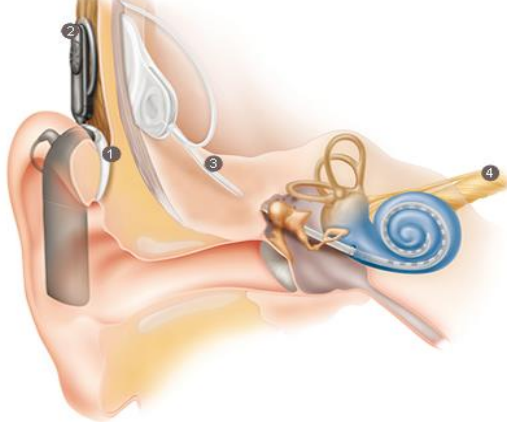


şekil 3: Orta kulak implantı (Anonim 2)

2.3. Koklear İmplant

İç kulağın işlevini yitiren kısımlarını baypas ederek kokleardaki sinir liflerine doğrudan elektriksel uyarım sağlayan bu cihaz ileri dereceden çok

ileri dereceye kadar sensörinöral işitme kaybı olan bireyler için tercih edilir. Cerrahi olarak doğrudan hasarlı iç kulağa yerleştirilir (Michels vd.,2019). Şekil 4'te cihaza ait bileşenler gösterilmiştir.



Şekil 4: Koklear implant (Anonim 3)

İmplant edilebilir işitme cihazları ömür boyu kullanım için tasarlanmaktadır. Cihazların tasarımında mekanik, biyolojik ve elektriksel ihtiyaçlar göz önünde bulundurulmalıdır (Kim vd.,2004; Stöver vd.,2009). İmplantlarda kullanılacak malzemelerin biyouyumlu, mümkün olduğunca hipoallerjenik, non-toksik, uzun vadede stabil olması gerekir. İmplant çeşitlerinin gerek orta kulağa gerekse sıvı dolu koklear boşluklarına teması nedeniyle, enfeksiyon artışına sebebiyet vermeyecek malzemelerden yapılmış olması istenir. Özellikle koklear implantlarda, elektrot dizilerinin iç kulağa kadar uzanması, olası bir temas anında patojenlerin elektrotlar vasıtasıyla iç kulağa aktarılmasına neden olacaktır (Hall-Stoodley vd.,2006). Orta kulak bölgesinde patojenlerin elektrot yüzeyi ile nispeten sık temas etme ihtimali, biyofilm oluşumunu destekleyecek ya da bakterilerin orta kulaktan iç kulağa hatta beyin omurilik sıvısına yayılma riskini artıracaktır. İmplantların insan vücuduyla temas eden kısımlarında genellikle silikon, platin, titanyum ve seramik malzemeler kullanılmaktadır (Tan vd.,2013). Elektrot kontağında platin malzemeler, alıcı ve elektrot kontakları arasındaki tellerde ise teflon malzemeler kullanılır. Bu teller silikon malzeme ile kaplanarak insan dokusu ile teması engellenir. İmplant gövde içindeki elektronikler üreticiye ve implant serisine bağlı olarak seramik veya titanyum malzemeden imal edilmektedir (Stöver vd.,2009; Narayana ve Srihari, 2019).

İmplant malzemenin yüzey özellikleri (porozif yapıda olması ya da silikon malzeme kullanımı) biyofilmlerin yapışmasını sağlayarak, lokal veya sistemik uygulanan antibiyotiklere karşı direnç gelişimini destekleyebilir. Olgunlaşan biyofilm plaka benzeri bir bariyer oluşturup koklear implant

üzerindeki sınırlı alanda büyüyerek yayılamaz, böylece aşırı olgun bir biyofilm yapısı ortaya çıkar. Bütün bunlar antibiyotiklerle tedavinin uzun vadede mümkün olamayacağını, implantın cerrahi müdahaleler ile ortamdaki uzaklaştırılarak belirli bir süre sonra yeniden implantasyon yapılmasını gerektirir. Bu durum artan morbidite ve maliyetlere neden olacaktır. Biyofilm oluşumunun önlenmesinde, malzeme özelliklerinin yanı sıra implant üretim süreci ve cerrahi protokoller de önemlidir. İmplantın bakteriyel kontaminasyon yoluyla riske atılmaması ve hasta için hem pahalı hem de zaman alıcı olan reimplantasyonun önüne geçilebilmesi için işlemin tamamen steril koşullar altında yapılması önemlidir.

Bakteriyel biyofilmlerin yaygın ve dirençli olduğu ve onları yok etmenin zor olduğu açıktır. Araştırmacılar patojenle mücadele etmek için alternatif stratejilerin geliştirilmesine odaklanmıştır. Bu stratejilerin arasında başlangıç aşamasında biyofilm oluşumunu engellemek ya da olgunlaşmış bir biyofilmi biyoaktif ajan kullanımına bağlı olarak ortadan kaldırmak yer almaktadır (Hirakawa vd.,2013; Khan vd.,2018; Pham vd.,2019).

3. Biyofilm Yapısını Önlemede Biyoteknolojik Yaklaşımlar

İmplantte işitme cihazlarında biyofilm yapısını önlemeye yönelik yeni nesil biyoteknolojik gelişmelerin araştırılması önem arz etmektedir. İmplantlarda biyofilm yapısının önlenmesine yönelik yapılan çalışmalar arasında yeni malzemelerin kullanılmasına ek olarak, geleneksel malzemelerin modifiye edilmesi de ön plana çıkmaktadır (Roohpour vd.,2012; Chung vd.,2007; Brohede vd.,2009). Bu kısımda önce mevcut ve yeni implant malzemeler incelenecek ardından geleneksel malzemelerin modifiye edilmelerine yönelik güncel yaklaşımlardan bahsedilecektir.

3.1. Mevcut ve Yeni İmplant Malzemelerin Kullanımı

Malzemelerin birinci özellikleri dışında farklı implantların farklı bileşenleri için özel yüzey özellikleri talep edilmektedir. Örneğin koklear implantlarda olduğu gibi nöral elektrotlar için elektrokimyasal stabilite ve fiziksel uygunluk gibi özellikler aranırken, kemik fiksasyon cihaz elemanları için mekanik stabilite ve osteoiletkenlik istenir. İmplantlarda kullanılacak malzemelerin porozitif yapıda olması biyofilm oluşumunu destekleyecektir (Stöver vd.,2009). Bu nedenle pürüzsüz malzeme seçimi biyofilmi önlemeye yönelik yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Koklear implant başta olmak üzere implantte işitme cihazlarında sıklıkla silikon, platin, titanyum ve teflon malzemelerin kullanıldığından daha önce bahsedilmişti. Silikon yüksek biyostabilite sergilemesi, biyouyumlu ve esnek olması gibi nedenlerden dolayı tıpta özellikle protezlerde (kalça implantları, kalp kapakçıkları, kan

damarları) sıklıkla kullanım alanı bulmuştur. Çevre bağ doku büyümesini indüklemesi en önemli dezavantajdır (Luria, 2002). Özellikle koklear implantta koklear içi bağ doku artışı, işitsel sinirlere yük transferini engelleyecek yalıtkan bir tabaka oluşturacağı için istenmeyen bir durumdur. Platin, iridyum gibi değerli metaller, düşük kimyasal reaktiviteye sahip olması, vücut tarafından tolere edilebilmesi, aşırı voltaj potansiyeli ve yük transferi koşulları altında korozyona karşı kuvvetli direnç sergilemesi nedeniyle mevcut elektrot malzemeleri arasında yer almaktadır. Bu malzemeler arasında platin oldukça yaygın kullanıma sahiptir (Stöver ve Lenarz,2009; Tan vd., 2013). İnert ve katı bir metal olduğu bilinen titanyum sert, düşük ağırlık ve korozyona karşı yüksek direnç gibi özelliklere sahiptir. İmplantte işitme cihazlarında elektronik bileşenleri muhafaza etmek için kaplama materyali olarak sıklıkla titanyum kullanılmaktadır (Tan vd.,2013). Elektronik bileşikleri muhafaza etmede kullanılan diğer bir malzeme ise seramiktir. Sinyal iletimini büyük ölçüde etkilememesi avantajına karşın titanyuma göre daha kırılğan (özellikle mekanik stres altında) bir yapısı olduğu bilinmektedir. Teflon olarak da bilinen PTFE (poli(tetrafloroetilen)), termal ve kimyasal olarak oldukça kararlı hidrofobik bir polimerdir. Teflon, koklear implantlarda özellikle implant gövdesi ve elektrot arasındaki telleri yalıtım amacıyla kullanılmaktadır. SEM kullanarak analiz edilen bir çalışmada, metal implantlarda en fazla biyofilm oluşumu tespit edilmişken, en yüksek biyofilm üretim oranının ise polistiren yüzeylerde olduğu görülmüş ve biyofilm oluşumunun implantın malzeme bileşimine göre değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir (Kirchhoff vd.,2020).

İmplantlarda kullanılmak üzere araştırılan en popüler yeni nesil malzemelerden biri biyoaktif cam malzemelerdir. Biyoaktif malzemeler, malzeme ve doku ara yüzeyinde belirli bir biyolojik tepkiyi ortaya çıkaran ve malzeme ile doku arasında bir bağ oluşmasına izin veren malzemeler olarak tanımlanır. İmplantlarda biyofilm yapısının önlenmesinde biyoaktif camların antibakteriyel aktivitesi üç temel yaklaşım ile araştırılmıştır. İlk yaklaşımda, bakterisidal bir etki yaratmak için, implante edildikleri bölgenin fizyolojik koşullarını önemli ölçüde değiştirebilen, özel olarak formüle edilmiş biyoaktif camların kullanımınıdır. Örneğin ortamın pH değerini değiştirmek üzere çeşitli iyonların salınımı gerçekleştirilebilir. Diğer bir yaklaşımda, biyoaktif camın üretimi sırasında antimikrobiyal etkileri olduğu bilinen altın, gümüş nanopartiküller gibi elementler ile muamele edilmesidir. Böylece aktif cam zaman içerisinde bozuldukça eser miktardaki antimikrobiyallerin kontrollü salınımı gerçekleşecektir. Son yaklaşımda ise antibiyotik taşıyıcı olarak biyoaktif camın kullanımı ya da antibiyotik yüklü biyobozunur bir matriste biyoaktif dolgu materyali olarak biyoaktif cam ve antibiyotik kombinasyonunun kullanılması değerlendirilmektedir (Rahaman vd.,2011).

Sentetik biyoaktif cam, osteoindüktif ve antibakteriyel özellikleri nedeniyle biyofilm yapısını önlenmesinde araştırma yapılan malzemelerden biridir. Biyoaktif camlar kendi başlarına değişen antibakteriyel aktivite gösterirken, S53P4 olarak adlandırılan sentetik biyoaktif cam, birkaç mikrobiyal süşun büyümesini inhibe etme konusunda ciddi bir yetenek sergilemiştir (Munukka vd.,2008; Lindfors vd.,2010). Orta kulak protezleri gibi tipik protez malzemelerinde veya kırık fikstürlerinde biyofilm yapışmasını önlediği ve mastoid kavite obliterasyonu için kullanıldığında mastoid kavitelere otoreyi azalttığı kanıtlanmıştır (Silvola, 2012; Pérez-Tanoira vd.,2015). Yapılan bir çalışmada, implantla ilgili enfeksiyonlara neden olduğu bilinen dört bakteri türü, *P.aeruginosa* (ATCC9027), *S. aureus* (ATCC6538), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC12228) ve *Streptococcus pyogenes* (ATCC19615), silikon, titanyum ve platinden üretilen koklear implant bileşenleri üzerinde biyofilm oluşturma kapasiteleri açısından analiz edilmiştir. Çalışmada ayrıca silikon dioksit, sodyum oksit, kalsiyum oksit ve fosfor pentoksitten oluşan S53P4 tipi BAG'in antimikrobiyal etkisi de araştırılmıştır. Çalışma sonunda koklear implantın metal bileşenlerinde daha fazla biyofilm oluşma eğilimi görüldüğü, BAG uygulamasından sonra ise koklear implant bileşenleri üzerinde biyofilm morfolojisinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir (Kirchhoff vd.,2020).

Sentetik polimerlerin kimyasal yapılarına bağlı olarak iletken, yarı iletken ve yalıtkan özelliklere sahip malzemelerin üretimi mümkündür. Polimerler arasında polimid malzemeler işlenmesi kolay, elektriksel olarak yalıtılmış, biyoyumlu ve kimyasal olarak kararlı olmaları nedeniyle elektrot üretimi için oldukça avantajlıdır. Ayrıca polimidlerin esnek yapıda olması nedeniyle elektrot ve doku arasındaki hareket kaynaklı doku hasarının önüne geçeceği bilinmektedir. Biyomimetik implantların tasarımlarında ve bu tasarımların geliştirilmesinde, hedef doku göz önünde bulundurulmalıdır.

3.2. İmplant Malzemelerinin Kaplanması ve Modifiye Edilmesi

İmplant cihazlarda üzerine araştırma yapılan diğer bir yaklaşım cihazlarda kullanılan biyomalzemelerin yüzey modifikasyonudur (Puiu vd.,2017). Biyofilm oluşumunu önlemenin halihazırda oluşan bir biyofilm tabakasını tedavi etmeden çok daha kolay, az maliyetli ve güvenilir olduğunu söyleyebiliriz. Malzemelerin yüzey özelliklerinin (sertlik, pürüzlülük, yüzey alanı, hidrofilitiklik vb.) protein adsorpsiyonunu ve mikrobiyal tutunmayı etkilediği bilinmektedir (Moriarty vd.,2012; Zhang vd.,2013; Junter vd.,2016). Bu nedenle implant malzeme yüzeylerinin, istenen proteinin adsorbe edilmesi ya da mikroorganizmanın tutunmasını sağlamak amacıyla fiziksel, kimyasal, biyolojik ve biyokimyasal olarak modifiye edilmesi gerekmektedir.

Kimyasal olarak modifiye edilmiş implant yüzeylerinin kullanımı ve aktif maddelerin implanta biyokimyasal bağlanması, koklear implant sistemlerinin gelişimini ileriye taşıyacaktır. Yüzeydeki belirli kimyasal parçaları hedefleyen ve bunları daha az yan reaksiyonla başka bir fonksiyonel gruba dönüştürerek spesifik olanları kullanmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalara örnek olarak Pt elektrotlar üzerinde karbon nanotüplerin (CNT'ler) amino-fonksiyonelleştirilmesi çalışması verilebilir. Zhou vd. (2013) tarafından yapılan bu çalışma sonucunda, düşük empedans, daha yüksek şarj depolama kapasitesi ve daha yüksek güvenli şarj enjeksiyon limiti ile birlikte elektrokimyasal performansın iyileştiği aynı zamanda uzun vadeli elektrokimyasal stabilitenin geliştiği vurgulanmıştır. Elektrot etrafındaki fibroz dokunun baskılanması ise polietilen glikol ile kovalent bağlanması ile sağlanmış olup spesifik olmayan hemen hemen çoğu protein adsorbsiyonu inhibe edilmiştir. Başka bir çalışmada malzeme yüzeyine adsorbe edilen albuminin, polimer, seramik ve metal yüzey üzerine bakteri yapışmasını engellediği bulunmuştur (Katsikogianni vd.,2004).

Yüzey modifikasyonlarına ek olarak kontrollü ilaç salınımına imkân tanıyan yaklaşımlar da mevcuttur (Stöver vd.,2009; Giles vd.,2018). Malzemelerin polimer ya da sinyal proteinler ile kaplanması, antimikrobiyal veya antibiyofilm ajanları ile ilaçların implant yüzeylerine ya da elektrot dizilerine bağlanması/ salıverilmesi gibi çalışmalar öne çıkmaktadır. Kontrollü ilaç salınımını gerçekleştiren implantların hali hazırda farklı klinik uygulamalarda rutin kullanımı bulunmaktadır (Örn: restenoz oranını azaltan ilaç yüklü koroner stentler). İlaçların nano boyuta indirgenmesi, implante işitme cihazları aracılığıyla orta kulağın ya da iç kulağın lokal tedavisine imkân tanıyacaktır. Kokleaya yerleştirilen elektrot sadece işitmeyi artırmakla kalmaz, aynı zamanda ilaçlar için bir depo görevi de görmektedir. Bir koklear implant elektrot dizisinin yüzeyinden biyolojik olarak aktif maddelerin salınması, şu anda çeşitli araştırma projeleri tarafından ele alınan umut verici bir yaklaşımdır. İlacın hedef bölgelere (spiral ganglion nöronları, Korti organı ve duyuşal saç hücreleri ile bunların destekleyici hücreleri) yakınlığı koklear implant bazlı ilaç taşıma sistemlerini son derece verimli hale getirir. Nöronların ilerleyici dejenerasyonunu önlemekle kalmayıp oluşan biyofilm tabakasının önüne geçecek maddelerin (sinir büyüme faktörleri vb.) kontrollü bir şekilde salınımını gerçekleştirecek implante işitme cihazlarının geliştirilmesine yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Kontrollü salınım sistemlerinde kullanılacak aktif ajanların yeterince yüksek biyolojik etki sağlayan konsantrasyonlarda olması ve bu müdahalenin hastaya ek bir risk oluşturmaması istenir. Araştırmalarda sıklıkla kullanılan terapötik ajanlar arasında, glukokortikoidler, antioksidanlar, nörotrofik faktörler, nörotrofinler ve sitokinler yer almaktadır (Paasche vd.,2006; Lenarz vd.,2015; Horie vd.,2010; Quigley vd.,2009). İç kulağa yönelik geliştirilen ilaç dağıtım

sistemleri arasında yer alan kateter ve mikro pompa tabanlı cihazlar, pistonlu mikroakışkan üniteler ve yönlendirilmiş koklear perfüzyon sistemleri gibi mikrosistem teknolojileri umut vericidir (Pararas vd.,2012).

Diğer önemli bir yaklaşım ise implantların antibakteriyel/antibiyofilm ajanlarla kaplanmasıdır. Kaplamalar yüzey modifikasyonları ile karıştırılmamalıdır. Her iki işlem sonrası elde edilen materyallerde kalınlık, işlevsellik, kimyasal ve mekanik kararlılık açısından farklılıklar söz konusudur (Tan vd.,2013). Modifiye edilmiş yüzey katmanı, en dıştaki moleküler katmanla sınırlı değilse nanometre ölçeğindedir, oysa bir kaplama mikrometre ölçeğinde hatta milimetre ölçeğine bile yaklaşır. Ayrıca yüzey modifikasyonları genellikle bozunmayan bir tabaka ile sonuçlanırken, kaplamalar bozunabilir, bozunamaz veya işlevselliğe bağlı olarak gradyan olabilir. İmplantların antibakteriyel/antibiyofilm ajanlarla kaplanması planktonik hücrelerin implant yüzeyine ilk bağlanmasını engelleyebilmesi adına umut verici bir yaklaşım sergilemektedir. Yapılan çalışmalarda bakterilerin implantlar ve diğer ticari cihazlar üzerine *in vivo* ve *in vitro* yapışmasında hyaluronik asit, hidrojel kaplamalar ve heparin kaplamalar gibi hidrofilik polimerler araştırılmıştır (Hu vd.,2010; Chen vd., 2013; Junter vd.,2016).

Yapılan çalışmalar antibiyofilm ilaç uygulamalarının hücreler üzerinde bazı sitotoksik etkileri olduğunu göstermiştir (Aleksic vd.,2017; Brahma vd.,2018). Bu nedenle biyouyumlu, biyobozunur, nontoksik, nonallerjen, uygun maliyetli ve ekolojik olarak güvenli bir antibiyofilm molekülü tespiti için araştırmalar genişletilmelidir. Bu özelliklere sahip moleküllerden biri olan kitosan, güçlü bir antimikrobiyal ve antibiyofilm bileşiği olarak bilinir (Lodhi vd.,2014; Youssef vd.,2015). Streptomisin, gentamisin gibi antibiyotikler, kitosan ile konjuge edildikten sonra biyofilm tabakasına etkili bir şekilde nüfuz etmiş ve farklı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı önemli antibiyofilm etkisi sergilemiştir (Jamil vd.,2016; Mu vd.,2014). Kitosan'ın kimyasal yollarla modifiye edilmiş formu ve kitosan'ın kitooligosakkaritler (COS) olarak adlandırılan düşük moleküler ağırlıklı formu üzerinde çalışmalar yapılmıştır (Gonçalves vd.,2017; Liaqat ve Eltem, 2018). Khan ve çalışma arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada farklı COS moleküler ağırlıklarının *S. aureus*'a karşı antibiyofilm, antivirülans ve antihemolitik özellikler sergilediğini bulmuşlar. Lu vd. (2019), COS'un *Cronobacter spp.*'ye karşı biyofilm inhibisyon özelliklerini gösterdiği tespit edilmiştir. Quintero-Villegas vd. 2013' de yaptıkları çalışmada enteropatojenik *Escherichia coli*'ye (EPEC) karşı anti-biyofilm aktivitesinin farklı polimerizasyon derecesi ve asetilasyon fraksiyonuna (FA) göre değiştiği, tüm CHOS fraksiyonlarının, EPEC'nin insan epitel hücrelerine

(HEP-2) yapışmasını engellediği, daha düşük FA'lı hidrolizatların yapışmayı azaltmada daha etkili olduğunu belirtmiştir.

Nanoteknolojideki gelişmelerle birlikte, nanopartikül, mikroküre, hidrojel, boncuklar ve nanoflörler gibi farklı kaynaklardan modifiye edilmiş nanomateryal formular geliştirilerek biyofilm oluşumunu önlemeye yönelik çalışmalarda kullanımı araştırılmıştır (Costa vd.,2017; Mahamuni vd.,2019; Khan vd.,2021; Mohamed vd.,2021).

Gümüşün antibakteriyel özellikleri uzun zamandan beri bilinmekte olup, kateter, kalp kapakçığı ve yara örtüsü gibi çeşitli tıbbi cihazlarda gümüş nanopartikül kaplamaları üzerinde araştırmalar yapılmıştır (Alarcon vd.,2015; Giles vd.,2018). Gümüş nanopartiküller, bakteri hücrelerinin yok edilmesi için benzersiz bir mekanizmaya sahiptir. Gümüş nanopartiküller hücre duvarına bağlanarak membran yapısının bozulmasına neden olur böylece hücre duvarını oksitleyen peroksitlerin birikmesini sağlayarak hücre bozulması gerçekleşir (Ahumada vd.,2018; Kailasa vd.,2019). Memeli hücreleri, gümüş nanoparçacıkları fagosite edebilir ve daha sonra bunları lizozomal füzyonla parçalayabilir, böylece toksisiteyi ve serbest radikal hasarı azaltır ya da ortadan kaldırır (Veerachamy vd.,2014). Gümüş nanopartiküller düşük toksisiteye sahip olmalarının yanı sıra bazı antibiyotiklerle sinerjik etkiler üretebilen antibakteriyel ve antibiyofilm özelliklerine sahiptir (Alarcon vd.,2015). Perioperatif antibiyotik kullanımının bu nedenle azalması sağlanarak, gümüş kaplı implantlar performans/fiyat açısından avantaj sağlayacaktır. Bu tekniklerin implante işleme cihazları için uygulanması bu nedenlerle prensipte umut verici görünmektedir. Bakterilerin gümüş içeren ürünlere karşı direnç geliştirme eğiliminin daha düşük olduğu ve gümüşün küçük konsantrasyonlarda bakterisit etki gösterebildiği bulunmuştur. Biyoaktif camlar, gümüşün kontrollü dağıtımı için taşıyıcılar olarak ilgi görmektedir. Gümüş, imalat sırasında cam yapısına dahil edilebilir ve cam bozdukça gümüş iyonları klinik olarak kabul edilebilir bir oranda salınır.

Altın, elmas ve titanyum kaplama işlemlerinin, çinko oksit, titanyum oksit, polimerler ve karbon nanotüpler içeren nanomalzemelerde olduğu gibi mikrobiyal yapışma, çoğalma ve biyofilm büyümesini azaltmada oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (Veerachamy vd.,2014; Bonifacio vd., 2017; Wang vd.,2020). Gümüş ve altın nanopartiküller gibi metal nanopartiküller üzerinde stabilize edilen kitosan'ın, önemli miktarda önceden var olan bakteriyel biyofilmleri bozduğu gösterilmiştir (Pérez-Díaz vd.,2016). Mahammuni (2019) tarafından yapılan bir çalışmada çinko oksit nanoparçacıklarının antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Gram pozitif *Staphylococcus aureus* (NCIM 2654) ve Gram negatif *Proteus vulgaris*'e (NCIM 2613) karşı farklı derecelerde antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitesi

gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmada nanopartiküllerin boyutları ile antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitesi arasında ters orantı olduğu belirtilmiştir. Yaklaşık 15 nm'lik boyutlara sahip nanopartiküllerin biyomedikal uygulamalarda biyofilmi önlemede alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. 2020 yılında (Mohammed vd.) yapılan bir çalışmada çinko oksit ve bakır oksit nanopartiküller farklı boyutlarda sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. çinko oksit nanopartiküller ve bakır oksit nanopartiküller sadece Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı değil, aynı zamanda bazı fitopatogenik mantar suşlarına karşı da yüksek antimikrobiyal aktiviteler gösterdiği belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada doğal olarak elde edilen kafeinden altın nanopartiküller hazırlanmış ve bunların biyofilm oluşumu ile kalıcı hücrelere karşı inhibe edici etkileri araştırılmıştır. Caff-AuNP'lerin, biyofilm oluşumunu önleme ve gelişmiş biyofilmleri dağıtma, farklı gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ve *Listeria monocytogenes*) ve gram negatif (*Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*) patojen bakteri türlerini öldürme yeteneği de dahil olmak üzere bir dizi özellik sergilediğini rapor etmişlerdir. Çalışma sonunda Caff-AuNP'lerin biyofilm kaynaklı kronik enfeksiyonlarla mücadele kullanılabileceği bildirilmiştir (Khan vd.,2021).

4. Sonuç

Mikrobiyal biyofilmlerin yaygın ve dirençli olduğu, onları yok etmenin zor olduğu bilinen bir gerçektir (Giles vd.,2018). İmplant edilebilir cihazlarda biyofilm varlığı, kronik enfeksiyonlara neden olmaktadır. Ayrıca biyofilm yapıları implante işitme cihazı malzeme özelliklerini değiştirerek cihazın performansını olumsuz etkilemektedir. İmplant işitme cihazı seçenekleri arasında özellikle koklear implantlı hastaların mikrobiyal komplikasyonlardan kaçınması gerekmektedir. Diğer implante işitme cihazlarına göre koklear implant üzerinde oluşacak bir biyofilmin ortamdaki uzaklaştırılması için çok aşamalı bir cerrahi işleme ihtiyaç vardır. Cerrahi işlemin yanı sıra biyofilm yapısı bireyde menenjit vb. enfeksiyonların gelişimine neden olabilir. Bu durumu engellemek için cihaz bileşenlerinin (miknatis vb.) tamamı çıkarılarak biyofilm tabakası temizlenmeli veya cihaz değiştirilmelidir. Bu süreç hastalar için zaman alıcı, fiziksel, psikolojik ve maddi anlamda yıpratıcıdır.

Tedaviden sonra enfeksiyonların tekrarlama ise diğer önemli bir sorundur. Biyofilmlerin antibiyotiklere ve hatta bazı sterilizasyon materyallerine karşı yüksek direnç sergilemesi, enfeksiyonun temizlenmesi konusunda büyük bir zorluk oluşturmaktadır. Bu zorluklar nedeniyle araştırmaların bu yöne yoğunlaşması ve yeni çıkan teknolojilerden faydalanılması önem arz etmektedir. Geleneksel malzeme yüzeylerinin

modifiye edilmesi (lokal ilaç salınımı, fiziksel, kimyasal, biyolojik fonksiyonelleştirme, antimikrobiyal, antibiyofilm ajanları ile kaplama vb.) ve yeni implant malzemelerinin tasarlanması bu amaçla geliştirilen iki önemli stratejik yaklaşımdır.

Yüzey biyoteknolojisi sadece implante işitme cihazlarının performansını artırmakla kalmaz, aynı zamanda cerrahi risklerin ve komplikasyonların en aza indirilmesini de kolaylaştırabilir. Mevcut stratejileri iyileştirmeye ve yeni sistemler tasarlamaya yönelik çalışmaların artacağı düşünülmektedir. Şekil hafızalı malzemeler, atmosferik basınç plazma bazlı yüzey modifikasyonları, çok işlevli kompozit kaplamalar ve hatta hasta bazlı, klinik yönelimli ilaç dağıtım sistemleri takip edilmeye değer çalışma konuları arasında yer almaktadır.

5. Referanslar

Ahumada, M., Bohne, C., Oake, J., & Alarcon, E. I. (2018). Protein capped nanosilver free radical oxidation: role of biomolecule capping on nanoparticle colloidal stability and protein oxidation. *Chemical Communications*, 54(37), 4724-4727.

Alarcon, E. I., Griffith, M., & Udekwu, K. I. (2015). *Silver nanoparticle applications*. Springer International Publishing. doi, 10, 978-3.

Aleksic, I., Petkovic, M., Jovanovic, M., Milivojevic, D., Vasiljevic, B., Nikodinovic-Runic, J., & Senerovic, L. (2017). Anti-biofilm properties of bacterial di-rhamnolipids and their semi-synthetic amide derivatives. *Frontiers in microbiology*, 8, 2454.

Anonim 1 : <https://www.irfanyorulmaz.com/ameliyat-ile-takilan-isitme-cihazlari/>

Anonim 2: https://en.wikipedia.org/wiki/Middle_ear_implant

Anonim 3: <https://www.ohsu.edu/ent/cochlear-implant-systems>

Bonifacio, M. A., Cometa, S., Dicarlo, M., Baruzzi, F., de Candia, S., Gloria, A., ... & De Giglio, E. (2017). Gallium-modified chitosan/poly (acrylic acid) bilayer coatings for improved titanium implant performances. *Carbohydrate polymers*, 166, 348-357.

Brahma, U., Kothari, R., Sharma, P., & Bhandari, V. (2018). Antimicrobial and anti-biofilm activity of hexadentate macrocyclic complex of copper (II) derived from thiosemicarbazide against *Staphylococcus aureus*. *Scientific reports*, 8(1), 1-8.

- Brohede, U., Forsgren, J., Roos, S., Mihranyan, A., Engqvist, H., & Strømme, M. (2009). Multifunctional implant coatings providing possibilities for fast antibiotics loading with subsequent slow release. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20(9), 1859-1867.
- Cerca N, Martins S, Sillankorva S, Jefferson KK, Pier GB, Oliveira R, et al. Effects of growth in the presence of subinhibitory concentrations of dicloxacillin on *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* biofilms. *Appl Environ Microbiol*. 2005; 71: 8677–8682. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.12.8677-8682.2005> PMID: 16332862
- Chadha, S., Kamenov, K., & Cieza, A. (2021). The world report on hearing, 2021. *Bulletin of the World Health Organization*, 99(4), 242.
- Chen, M., Yu, Q., & Sun, H. (2013). Novel strategies for the prevention and treatment of biofilm related infections. *International journal of molecular sciences*, 14(9), 18488-18501.
- Chung, K. K., Schumacher, J. F., Sampson, E. M., Burne, R. A., Antonelli, P. J., & Brennan, A. B. (2007). Impact of engineered surface microtopography on biofilm formation of *Staphylococcus aureus*. *Biointerphases*, 2(2), 89-94.
- Costa, E. M., Silva, S., Vicente, S., Neto, C., Castro, P. M., Veiga, M., ... & Pintado, M. M. (2017). Chitosan nanoparticles as alternative anti-staphylococci agents: Bactericidal, antibiofilm and antiadhesive effects. *Materials Science and Engineering: C*, 79, 221-226
- Cunningham III, C. D., Slattery III, W. H., & Luxford, W. M. (2004). Postoperative infection in cochlear implant patients. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 131(1), 109-114.
- Danishyar, A., & Ashurst, J. V. (2017). Acute otitis media.
- Davis, A. C., & Hoffman, H. J. (2019). Hearing loss: rising prevalence and impact. *Bulletin of the World Health Organization*, 97(10), 646.
- Eggermont, J. J. (2017). *Hearing loss: Causes, prevention, and treatment*. Academic Press.
- Flemming H-C, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14: 563–575. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94> PMID: 27510863.

- Georgescu, M., Vrinceanu, D., Radulescu, L., Tusaliu, M., Martu, C., Curutiu, C., ... & Budu, V. (2017). Microbial biofilms and implantable hearing aids. *Romanian Biotechnological Letters*, 22(4), 12681-12686.
- Giles, C., Lamont-Friedrich, S. J., Michl, T. D., Griesser, H. J., & Coad, B. R. (2018). The importance of fungal pathogens and antifungal coatings in medical device infections. *Biotechnology advances*, 36(1), 264-280.
- Gonçalves, R. C., da Silva, D. P., Signini, R., & Naves, P. L. F. (2017). Inhibition of bacterial biofilms by carboxymethyl chitosan combined with silver, zinc and copper salts. *International journal of biological macromolecules*, 105, 385-392.
- Gupta, P., Sarkar, S., Das, B., Bhattacharjee, S., & Tribedi, P. (2016). Biofilm, pathogenesis and prevention—a journey to break the wall: a review. *Archives of microbiology*, 198(1), 1-15.
- Hall-Stoodley, L., Hu, F. Z., Gieseke, A., Nistico, L., Nguyen, D., Hayes, J., ... & Kerschner, J. E. (2006). Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *Jama*, 296(2), 202-211.
- Hirakawa, H., & Tomita, H. (2013). Interference of bacterial cell-to-cell communication: a new concept of antimicrobial chemotherapy breaks antibiotic resistance. *Frontiers in microbiology*, 4, 114.
- Horie, R. T., Sakamoto, T., Nakagawa, T., Tabata, Y., Okamura, N., Tomiyama, N., ... & Ito, J. (2010). Sustained delivery of lidocaine into the cochlea using poly lactic/glycolic acid microparticles. *The Laryngoscope*, 120(2), 377-383.
- Hu, X., Neoh, K. G., Shi, Z., Kang, E. T., Poh, C., & Wang, W. (2010). An in vitro assessment of titanium functionalized with polysaccharides conjugated with vascular endothelial growth factor for enhanced osseointegration and inhibition of bacterial adhesion. *Biomaterials*, 31(34), 8854-8863.
- Jamal, M., Ahmad, W., Andleeb, S., Jalil, F., Imran, M., Nawaz, M. A., ... & Kamil, M. A. (2018). Bacterial biofilm and associated infections. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81(1), 7-11.
- Jamil, B., Habib, H., Abbasi, S. A., Ihsan, A., Nasir, H., & Imran, M. (2016). Development of cefotaxime impregnated chitosan as nano-antibiotics: De novo strategy to combat biofilm forming multi-drug resistant pathogens. *Frontiers in microbiology*, 7, 330.

- Juhlin, A., Svensson, S., Thomsen, P., & Trobos, M. (2017). Staphylococcal biofilm gene expression on biomaterials—A methodological study. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 105(12), 3400-3412.
- Junter, G. A., Thébault, P., & Lebrun, L. (2016). Polysaccharide-based antibiofilm surfaces. *Acta biomaterialia*, 30, 13-25.
- Kailasa, S. K., Park, T. J., Rohit, J. V., & Koduru, J. R. (2019). Antimicrobial activity of silver nanoparticles. In *Nanoparticles in pharmacotherapy* (pp. 461-484). William Andrew Publishing.
- Katsikogianni, M., & Missirlis, Y. F. (2004). Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterials and of techniques used in estimating bacteria-material interactions. *Eur Cell Mater*, 8(3), 37-57.
- Khan, F., Khan, M. M., & Kim, Y. M. (2018). Recent progress and future perspectives of antibiofilm drugs immobilized on nanomaterials. *Current pharmaceutical biotechnology*, 19(8), 631-643.
- Khan, F., Lee, J. W., Pham, D. T., & Kim, Y. M. (2019). Chitooligosaccharides as antibacterial, antibiofilm, antihemolytic and anti-virulence agent against *Staphylococcus aureus*. *Current pharmaceutical biotechnology*, 20(14), 1223-1233.
- Khan, F., Park, S. K., Bamunuarachchi, N. I., Oh, D., & Kim, Y. M. (2021). Caffeine-loaded gold nanoparticles: antibiofilm and anti-persister activities against pathogenic bacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105(9), 3717-3731.
- Khatoun, Z., McTiernan, C. D., Suuronen, E. J., Mah, T. F., & Alarcon, E. I. (2018). Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon*, 4(12), e01067.
- Kim, C. S., Chang, S. O., Lee, H. J., Shim, W. S., Oh, S. H., & Kim, Y. H. (2004). Cochlear implantation in patients with a history of chronic otitis media. *Acta oto-laryngologica*, 124(9), 1033-1038.
- Kirchhoff, L., Arweiler-Harbeck, D., Arnolds, J., Hussain, T., Hansen, S., Bertram, R., ... & Höing, B. (2020). Imaging studies of bacterial biofilms on cochlear implants—Bioactive glass (BAG) inhibits mature biofilm. *Plos one*, 15(2), e0229198.
- Korver, A. M., Smith, R. J., Van Camp, G., Schleiss, M. R., Bitner-Glindzicz, M. A., Lustig, L. R., ... & Boudewyns, A. N. (2017). Congenital hearing loss. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17.

- Lenarz, T., & Scheper, V. (2015). Preserving residual hearing in cochlear implant patients. In *Free Radicals in ENT Pathology* (pp. 423-442). Humana Press, Cham.
- Liaquat, F., & Eltem, R. (2018). Chitooligosaccharides and their biological activities: A comprehensive review. *Carbohydrate polymers*, 184, 243-259.
- Lindfors, N. C., Hyvönen, P., Nyssönen, M., Kirjavainen, M., Kankare, J., Gullichsen, E., & Salo, J. (2010). Bioactive glass S53P4 as bone graft substitute in treatment of osteomyelitis. *Bone*, 47(2), 212-218.
- Lodhi, G., Kim, Y. S., Hwang, J. W., Kim, S. K., Jeon, Y. J., Je, J. Y., ... & Park, P. J. (2014). Chitooligosaccharide and its derivatives: preparation and biological applications. *BioMed research international*, 2014.
- Lu, J., Chen, Q., Pan, B., Qin, Z., Fan, L., Xia, Q., & Zhao, L. (2019). Efficient inhibition of Cronobacter biofilms by chitooligosaccharides of specific molecular weight. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 35(6), 1-10.
- Luria, L. W. (2002). The role of medical grade silicones in surgery and its topical applications. *Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery*, 9(2), 67-74.
- Mahamuni, P. P., Patil, P. M., Dhanavade, M. J., Badiger, M. V., Shadija, P. G., Lokhande, A. C., & Bohara, R. A. (2019). Synthesis and characterization of zinc oxide nanoparticles by using polyol chemistry for their antimicrobial and antibiofilm activity. *Biochemistry and biophysics reports*, 17, 71-80.
- McAllister K, Linkhorn H, Gruber M, Giles E, Neeff M. The effect of soft tissue infections on device performance in adult cochlear implant recipients. *Otol Neurotol* 2017;38:694–700
- Michels, T. C., Duffy, M. T., & Rogers, D. J. (2019). Hearing loss in adults: differential diagnosis and treatment. *American family physician*, 100(2), 98-108.
- Mohamed, A. A., Abu-Elghait, M., Ahmed, N. E., & Salem, S. S. (2021). Eco-friendly mycogenic synthesis of ZnO and CuO nanoparticles for in vitro antibacterial, antibiofilm, and antifungal applications. *Biological trace element research*, 199(7), 2788-2799.
- Moriarty, T. F., Zaat, S. A., & Busscher, H. J. (Eds.). (2012). *Biomaterials associated infection: immunological aspects and antimicrobial strategies*. Springer Science & Business Media.

- Mu, H., Zhang, A., Zhang, L., Niu, H., & Duan, J. (2014). Inhibitory effects of chitosan in combination with antibiotics on *Listeria monocytogenes* biofilm. *Food Control*, 38, 215-220.
- Muhlhofer HML, Deiss L, Mayer-Kuckuk P, et al. Increased resistance of skin flora to antimicrobial prophylaxis in patients undergoing hip revision arthroplasty. *In Vivo* 2017;31:673–6.
- Munukka, E., Leppäranta, O., Korkeamäki, M., Vaahtio, M., Peltola, T., Zhang, D., ... & Eerola, E. (2008). Bactericidal effects of bioactive glasses on clinically important aerobic bacteria. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 19(1), 27-32.
- Narayana, P. S. V. V. S., & Srihari, P. S. V. V. (2019). Biofilm resistant surfaces and coatings on implants: A review. *Materials Today: Proceedings*, 18, 4847-4853.
- Neck Surg.* 2004; 131: 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.02.011> PMID: 15243566.
- Oppenheimer-Shaanan, Y., Steinberg, N., & Kolodkin-Gal, I. (2013). Small molecules are natural triggers for the disassembly of biofilms. *Trends in microbiology*, 21(11), 594-601.
- Paasche, G., Bockel, F., Tasche, C., Lesinski-Schiedat, A., & Lenarz, T. (2006). Changes of postoperative impedances in cochlear implant patients: the short-term effects of modified electrode surfaces and intracochlear corticosteroids. *Otology & Neurotology*, 27(5), 639-647.
- Paharik, A. E., & Horswill, A. R. (2016). The staphylococcal biofilm: adhesins, regulation, and host response. *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*, 529-566.
- Pararas, E. E. L., Borkholder, D. A., & Borenstein, J. T. (2012). Microsystems technologies for drug delivery to the inner ear. *Advanced drug delivery reviews*, 64(14), 1650-1660.
- Pawlowski KS, Wawro D, Roland PS. Bacterial biofilm formation on a human cochlear implant. *Otol Neurotol* 2005;26:972–5.
- Percival, S. L., Suleman, L., Vuotto, C., & Donelli, G. (2015). Healthcare-associated infections, medical devices and biofilms: risk, tolerance and control. *Journal of medical microbiology*, 64(4), 323-334.

- Pérez-Díaz, M., Alvarado-Gomez, E., Magaña-Aquino, M., Sánchez-Sánchez, R., Velasquillo, C., Gonzalez, C., ... & Martinez-Gutierrez, F. (2016). Anti-biofilm activity of chitosan gels formulated with silver nanoparticles and their cytotoxic effect on human fibroblasts. *Materials Science and Engineering: C*, 60, 317-323.
- Pérez-Tanoira, R., García-Pedrazuela, M., Hyyrynen, T., Soininen, A., Aarnisalo, A., Nieminen, M. T., ... & Kinnari, T. J. (2015). Effect of S53P4 bone substitute on staphylococcal adhesion and biofilm formation on other implant materials in normal and hypoxic conditions. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 26(9), 1-10.
- Pham, D. T. N., Khan, F., Phan, T. T. V., Park, S. K., Manivasagan, P., Oh, J., & Kim, Y. M. (2019). Biofilm inhibition, modulation of virulence and motility properties by FeOOH nanoparticle in *Pseudomonas aeruginosa*. *Brazilian Journal of Microbiology*, 50(3), 791-805.
- Puiu, R. A., Dolete, G., Ene, A. M., Nicoară, B., Vlăsceanu, G. M., Holban, A. M., ... & Bolocan, A. (2017). Properties of biofilms developed on medical devices. In *Biofilms and Implantable Medical Devices* (pp. 25-46). Woodhead Publishing.
- Quigley, A. F., Razal, J. M., Thompson, B. C., Moulton, S. E., Kita, M., Kennedy, E. L., ... & Kapsa, R. M. (2009). A conducting-polymer platform with biodegradable fibers for stimulation and guidance of axonal growth. *Advanced Materials*, 21(43), 4393-4397.
- Quintero-Villegas, M. I., Aam, B. B., Rupnow, J., Sørli, M., Eijssink, V. G., & Hutkins, R. W. (2013). Adherence inhibition of enteropathogenic *Escherichia coli* by chitooligosaccharides with specific degrees of acetylation and polymerization. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(11), 2748-2754.
- Rahaman, M. N., Day, D. E., Bal, B. S., Fu, Q., Jung, S. B., Bonewald, L. F., & Tomsia, A. P. (2011). Bioactive glass in tissue engineering. *Acta biomaterialia*, 7(6), 2355-2373.
- Ramasamy, M., & Lee, J. (2016). Recent nanotechnology approaches for prevention and treatment of biofilm-associated infections on medical devices. *BioMed Research International*, 2016.
- Roohpour, N., Moshaverinia, A., Wasikiewicz, J. M., Paul, D., Wilks, M., Millar, M., & Vadgama, P. (2012). Development of bacterially resistant polyurethane for coating medical devices. *Biomedical materials*, 7(1), 015007.

- Silvola, J. T. (2012). Mastoidectomy cavity obliteration with bioactive glass: a pilot study. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 147(1), 119-126.
- Stöver, T., & Lenarz, T. (2009). Biomaterials in cochlear implants. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*, 8.
- Tan, F., Walshe, P., Viani, L., & Al-Rubeai, M. (2013). Surface biotechnology for refining cochlear implants. *Trends in biotechnology*, 31(12), 678-687.
- Veerachamy, S., Yarlagadda, T., Manivasagam, G., & Yarlagadda, P. K. (2014). Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: a review. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 228(10), 1083-1099.
- Vila, P. M., Ghogomu, N. T., Odom-John, A. R., Hullar, T. E., & Hirose, K. (2017). Infectious complications of pediatric cochlear implants are highly influenced by otitis media. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 97, 76-82.
- Walling, A., & Dickson, G. (2012). Hearing loss in older adults. *American family physician*, 85(12), 1150-1156.
- Wang, Q., Zhou, P., Liu, S., Attarilar, S., Ma, R. L. W., Zhong, Y., & Wang, L. (2020). Multi-scale surface treatments of titanium implants for rapid osseointegration: a review. *Nanomaterials*, 10(6), 1244.
- World Health Organization. (2018). Addressing the rising prevalence of hearing loss.
- Youssef, A. M., Abou-Yousef, H., El-Sayed, S. M., & Kamel, S. (2015). Mechanical and antibacterial properties of novel high performance chitosan/nanocomposite films. *International journal of biological macromolecules*, 76, 25-32.
- Zhang, X., Wang, L., & Levänen, E. (2013). Superhydrophobic surfaces for the reduction of bacterial adhesion. *Rsc Advances*, 3(30), 12003-12020.
- Zhou, H., Wang, T., & Duan, Y. Y. (2013). A simple method for amino-functionalization of carbon nanotubes and electrodeposition to modify neural microelectrodes. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 688, 69-75.

insoc

Scientific Researches in Health Sciences

CHAPTER 09



Kilo İle Bazal Metabolizma Arasındaki İlişki
(Özgen Kılıç Erkek)

Kilo İle Bazal Metabolizma Arasındaki İlişki

Dr. Öğr. Üyesi Özgen Kılıç Erkek

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Denizli

E-mail: oerkek@pau.edu.tr

1. Çağımızın Sorunu Kilo

Aşırı kilo alımı ile obezite gelişebilmektedir. Bu sorunla mücadele eden insan sayısı son 40 yılda artmıştır ve bu artış coğrafi bölge, etnik köken ve sosyoekonomik statüden bağımsız olarak her yaşta ve her iki cinsiyette de gerçekleşmiştir. Çağımızda artmış obezite prelevansını durdurmak için ise birçok yol denenmektedir (Chooi vd 2019). Bu nedenle, obezitenin neden dünya çapında bir sağlık krizi haline geldiğini ve vücut ağırlığını azaltma yöntemlerinin neden büyük ölçüde başarısız olduğunu gözden geçirmek önemlidir.

Alınan ve harcanan enerji dengesinin değişimi ile kilo alımı veya kilo verimi gerçekleşmektedir. Enerji alımı, enerji harcamasını aştığında kilo alımı meydana gelmektedir. Kalori alımını günlük enerji harcaması için gereken değer altında sınırlamak, oluşan kalori açığı ile kilo kaybı sağlanmakta olup, 1 kilo yağ yakımı 7000 kalori açığı ile gerçekleşmektedir. Kalori açığı oluşturmak için bir diğer etken uygulanan fiziksel aktivitedir. Sürekli olarak kalori açığı oluşturmak, enerji harcamasında veya bazal metabolizma hızınının (BMH) azalması ile sonuçlanabilmektedir. Bunun sonucunda ise sürdürülebilir kilo kaybı ancak kalori alımında daha fazla azalma veya fiziksel aktivitede artış ile elde edilebilir hale gelmektedir. Ek olarak, fiziksel aktivitenin BMH'yi aşacak şekilde artırılması vücut ağırlığında azalmaya neden olmaktadır (Poirier vd 2001, Swift vd 2018). Birçok denek, azalan BMH ile kalori açığına artmış ihtiyacı karşılamak için, tutarlı kalori yoksunluğu ve/veya artan fiziksel aktivite gereksinimi nedeniyle kilo vermek için bir stratejiye başlamayı ve sürdürmeyi son derece zor bulmaktadır. İlaç şirketlerinin kilo vermeyi kolaylaştıracak farmakolojik geliştirmeler için büyük bir çabası vardır; bununla birlikte, iştahı bastıran veya besinlerin/kalorilerin emilimini azaltan ilaçlar yoğun ilgi görmekte olup, orta düzeyde ve sürdürülemez kilo kaybıyla ilişkilendirilmiştir (Lean vd 2018). Bir diğer kilo verme yöntemi olan bariatrik cerrahi, invaziv bir yöntem olup morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilmesine karşın kilo kaybı sağlamak için en etkili kabul edilen yöntemdir (Medical Advisory Secretariat 2005). Bu nedenle kilo vermek isteyenlere yardımcı olacak yeni ve özgün

yöntemlere ihtiyaç duyulmakta olup, özellikle bazal metabolizma arttırılarak doğal yollarla kilo vermek önem arz etmektedir.

2. Kilo Alımında Etkili Faktörler

2.1. Günlük Gıda Alım Paterninde Oluşan Değişiklikler

Gıda alımının artışı ile enerji tüketimide artar böylece, besin alımını takiben besinin kısa vadeli düzenlenmesi ile alınan enerji harcanarak kompanse edilebilir. Burada önemli olan alınan besinin türü ve zamanıdır. Akşam yemeğinde yağdan zengin beslenilmiş ise, ertesi gün besinden alınan enerji kompanse edilemez (Cotton vd 1996). Diğer bir yandan glukoz açısından zengin içecekler, iştahın düzenlenmesini engeller (Raben vd 2002). Daha yüksek enerji yoğunluğuna sahip gıdalardan başlıca; yağlar, ekstrakte edilmiş şekerler ve rafine nişastalar bakımından zengin olan besinler farkında olmadan daha büyük miktarlarda tüketilir. Bu besinlerin tüketiminin temel belirleyicisi makrobesin içeriğinden ziyade yoğunluktur (Prentice ve Jebb 2003, Raben vd 2003). Bununla birlikte, şekerli ve tuzlu yiyeceklere olan yeme dürtüsü, seçici tat tomurcukları ve limbik merkezlerine nöronal projeksiyonu nedeniyle artmaktadır. Bu yiyeceklerin görsel etkisi yetişkinlerde ve yaklaşık 4 yaşından büyük çocuklarda iştahı artırır ve bu nedenle daha fazla tüketilir (Onlet vd 2003). Gıda şirketleri, daha büyük porsiyon boyutların iştah arttırıcı etkisi ile sağlanan ticari faydalarını uzun zamandır bilmektedirler ve bu nedenle porsiyonları büyütmenin yanında yağ, şeker ve tuz oranını yükselterek besinleri sunmaktadırlar. Tüm bunlar artmış iştah, onunla birlikte artmış kalori alımı ve obeziteye ise zemin hazırlamaktadır.

2.2. Fiziksel Aktivite

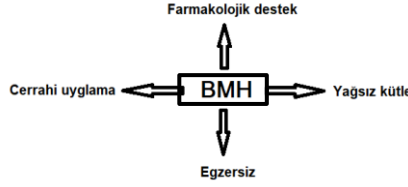
Birçok çalışma, hareketsiz yaşam tarzı ile kilo alımı arasındaki ilişkiyi göstermiştir, ancak fiziksel aktivitenin güvenilir doğrudan ölçümleri henüz yeni ortaya çıkmaktadır (Brage vd 2005). Bununla birlikte, fiziksel aktivitenin yararları yanında uygulanabilirliği düşüktür. Morris ve meslektaşları, 50 yıldan fazla bir süre önce şiddetli egzersizin kardiyovasküler sağlık için çok önemli olduğunu göstermişlerdir, ancak artık sedanter bireylerin hafif efor ile gerçekleştirilen egzersizden bile fayda görüldüğü bilinmektedir (Morris vd 1973). Egzersizin psikolojiktan fiziksele (kas gelişimi ve stabilitesi) birçok sağlıklı etkileri vardır. Son zamanlarda kilonun korunmasında egzersizinin önemine vurgu yapılmaktadır. Günde 60-90 dakika yürüyüş, pedometrede 8000- 10000 adım ve özellikle kilo vermeyi sürdürmeye çalışan bireylerde günlük 15000 adımın toplam enerji

harcanmasını arttırmada ki etkileri çalışmalarda gösterilmiştir. Fiziksel aktivite kilo vermede yardımcıdır ve yaşla birlikte yağsız dokulardaki ilerleyici düşüşü sınırlamak için gereklidir, ancak vücut ağırlığındaki asıl önemi, %5-10'luk bir kilo kaybını arttırmaktan ziyade kilo korunumunu sürdürmektir (Erlichman vd 2002).

3. Bazal Metabolizma Hızı

BMH, termonötraliyede dinlenen uyanık bir insanda normal vücut fonksiyonunu sürdürmek için gereken enerji olarak tanımlanır (Fullmer vd 2015). Aynı zamanda BMH istirahat metabolik hızını tanımlayan, açlığa adaptif yanıtın önemli bir bileşenidir. Vücut ısısını korumak, organları ve dokuları onarmak, iyon gradyanlarını korumak ve kardiyorespiratuvar işlevi desteklemek için kullanılan enerjidir. BMH, toplam enerji harcamasının yaklaşık üçte ikisini oluşturur (Dulloo 2012). İnsanlarda ve diğer türlerde besin yoksunluğuna karşı ana adaptasyonlardan biri BMH'yi azaltmaktır.

Yağsız dokular yağ dokusundan metabolik olarak daha aktiftir ve BMH bir hayvanın *yağsız vücut kütlesi* (kas dokusu) ile doğru orantılıdır (Şekil 1). Uzun süreli açlıkla yağsız kütle kaybı gerçekleşir ve aktif bir koruma stratejisi olarak BMH baskılanır. Beslenme ile ısı üretimi için enerji harcanması gerçekleşirken buna karşılık BMH'nin baskılanması olayı "adaptif termojenez" olarak bilinir. Yapılan bir çalışmada 42 gün boyunca kalorisi düşük sıvı ile sınırlı miktarda ve aralıklı olarak aç kalan bir adamın uyandığında, açken ve dinlenirken BMH değerinin eşit olduğu gösterilmiştir. BMH, aralık açlık stratejisi uygulanma süresince aşamalı olarak azalmıştır (Kleitman 2015). Benzer şekilde, normal kilolu katılımcılara yarı açlık uygulanarak, kısıtlı yeniden besleme ve sınırsız geri besleme sağlandığında, yetersiz beslenme sırasında BMH'nin aşırı baskılandığı göstermiştir. Sıçanlar ve farelerden elde edilen veriler göstermiştir ki, vücut kütlelerini korumak için evrimsel bir koruma mekanizması olarak açlık ile termojenezi baskılanmaktadır (Overton vd 2001, Tanner vd 2010). Metabolizma termojenez baskılandığında, geniş bir kalori açığı aralığında kütle korumayı hedefler ve diyet sırasında kilo vermeyi engeller. Bir diğer teori ise BMH büyük ölçüde sempatik sinir sisteminin (SNS) kontrolü altında olmasıdır. SNS aşırı beslenmeyle aktive olurken açlık ile baskılanırken diğer bir yandan termojenez üzerindeki etkilerine ek olarak açlık ile azalmış sempatik tonus istirahat kalp hızında azalmaya neden olmaktadır. Aç kalan fareler ile sıçanlarda SNS aktivitesinin azalmasıyla kalp hızı ve kan basıncında da düşüşler gerçekleşmektedir (Swoap 2001). Bu nedenle, açlığın neden olduğu BMH'deki düşüşlere, büyük ölçüde azalmış SNS aktivitesi ve bunun sonucunda termojenez ve kalp debisinin azalması aracılık ediyor gibi görünmektedir.



Şekil 1. BMH'yi değiştiren etkenler

4. Obezite İle Mücadele Yöntemi Olarak Kilo Verimi

Obezite tedavisinin kişiler açısından zor olduğu kanıtlanmıştır (Stefan vd 2018). Vücut ağırlığı, çeşitli diyet rejimleri veya bu rejimlere ek olarak egzersiz eğitimi / farmakolojik desteklerle kısa vadede etkili bir şekilde azaltılabilir. Burada bir diğer husus verilen kiloların geri alınını engellemek için uygulanacak uygun stratejidir (Franz vd 2007). Kilo vermenin başlangıcında şiddetli kalori kısıtlaması ile (örneğin, çok düşük kalorili diyet < 800 kcal/gün) orta kalorili kısıtlamaya (örneğin, düşük kalorili diyet, 800–) kıyasla daha fazla ve daha hızlı kilo kaybı sağlanabildiği gösterilmiştir (Tsai vd 2006). Elde edilen veriler ile oluşan genel kanı verilen kiloların korunmasında sınırlı düzeyde kalori kısıtlaması ile yavaş kilo kaybının daha etkili olduğudur (Casazza vd 2013). Hızlı kilo vermeye dayanan diyet programı ile verilen kiloların geri alınımında yağsız kütle ve BMH'de (Van Gaal vd 1992) gerçekleşen azalmalar önemli faktörler olarak bilinmektedir (Pasman vd 1999, Vogels vd 2005, Bosity-Westphal vd 2013). Son yıllarda bu bilinen bilgilerin aksine, uzun süreli çalışmalardan elde edilen veriler

ile başlangıçtaki kilo kaybının (örneğin, diyetin ilk 1-3 ayı sırasında) uzun vadeli kilo kaybı başarısını (1-8 yıl sonra) gösteren önemli bir belirteç olduğu, ilk kilo kaybı daha hızlı olan bireylerde, uzun vadeli kilo kaybının daha iyi olduğu gösterilmiştir (Hemmingsson vd 2012, Unick vd 2015). Kalori kısıtlaması, egzersiz veya bariatrik cerrahi yoluyla yavaş / hızlı oranlarda (aralık: 0,2 ila 3,2 kg/hafta) aynı yüzde de kilo kaybının sağlandığı çalışmaların verileri ele alındığında, daha hızlı kilo kaybı olan bireylerde, daha fazla yağsız kütle (kas)

ve daha az yağ kütleli kaybıyla sonuçlanmıştır. Aslında elde edilen veriler kas oranının azaldığını ve buna bağlı olarak BMH'in düştüğünü göstermektedir. Ancak düşük vücut ağırlığında 2-4 haftalık stabilizasyon sonrası, azalmış BMH'in tekrar normale döndüğü ve kilo verimi sonrası 9-33 ay sonrasında tekrar alınan kilo oranını, miktarını veya geri alınan ağırlığın doku kompozisyonunu etkilemediği gözlemlenmiştir.

5. Bazal metabolizma ile kilo arasında ilişki nasıldır?

Oksijen tüketimi (VO_2) ve karbon dioksit üretiminin (VCO_2) ölçümü yoluyla insan BMH'si değerlendirilebilmektedir (Schadewaldt vd 2013, Black vd 2015). BMH ölçümü hem genel popülasyonda hem de sporcularda enerji alımının reçetelenmesinde sıklıkla ilk adımdır (Thomas vd 2016). Çok aktif bireylerde bile, BMH toplam günlük enerji harcamasına önemli bir katkıyı temsil eder. Laboratuvar ortamlarında cihazlar aracılığıyla kabin içerisinde veya maske takarak VO_2 ile VCO_2 'i hesaplanarak dolaylı kalorimetri olarak tanımlanan BMH belirlenebilmektedir. Dolaylı kalorimetri, cihaz ile BMH ölçümü için yaygın olarak kullanılırken, çoğu kişi BMH'yi tahmin denklemleri ile hesaplamaktadır. Vücut ağırlığına dayalı tahmin denklemleri 100 yılı aşkın bir süredir kullanılmakta olup (Harris ve Benedict 1918) (Şekil 2) günümüzde buna ek olarak çok sayıda farklı denklemlerde kullanılmaya başlanmıştır (Flack vd 2016). Bununla birlikte, yağ kütle ve yağsız kütle metabolik aktivitesindeki bilinen farklılıklar nedeniyle, diğer bazı denklemler vücut ağırlığı yerine yağsız kütle göre BMH'yi hesaplamaktadır (Hayes vd 2002).

- RMR (erkek) : $66.5 + 13.8A + 5.0B - 6.8Y$
 - RMR (kadın) : $655.1 + 9.6A + 1.9B - 4.7Y$
 - RMR (bebek) : $22.1 + 31.05A + 1.16B$
- Y: Yaş(yıl) A: Ağırlık (kg) B: Boy (cm)

Şekil 2. Harris- Benedict Denklemi (kcal)

6. Kilo verimi ile bazal metabolizma arasında oluşan ilişki

Hızlı verilen kilo sonucu BMH de gerçekleşen azalma ile ilgili elde edilen verilerin yanında (Bradley vd 2012, Ashtary-Larky vd 2017, Coutinho vd 2018), kilo verme hızı ile BMH'de gerçekleşen azalmanın bağımsız olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (Ashtary-Larky vd 2018). Son zamanlarda BMH'nin azalması temel olarak yağsız kütle azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yağsız kütle, hızlı kilo verimi olan koşullarda daha hızlı azalacağı için BMH'nin bu koşullarda daha fazla azalacağı tartışılmaktadır (Ashtary-Larky vd 2017, Ashtary-Larky vd 2018).

Yağsız kütle, kütle birimi başına çok çeşitli metabolik hızlara sahip heterojen bir doku bölmeleri içerir. Diyete bağlı kilo kaybına yanıt olarak kalp, böbrek ve karaciğer gibi metabolik hızı yüksek olan organların kütledeki azalma, metabolik hızı düşük olan iskelet kası ve kemik gibi organların

kütlesindeki azalmadan önemli ölçüde daha fazladır (Bosy-Westphal vd 2009). Kilo verimi ile

BMH'nin azalmasında, iskelet kasının ve organların kütlesinde ki azalma etkilidir (Bosy-Westphal vd 2009). Ek bir nüans, kilo kaybından sonra BMH'nin değerlendirme zamanının önemi ile ilgilidir. Kilo kaybı sonrası düşük vücut ağırlığında 2-4 haftalık bir stabilizasyon periyodu sonrası, BMH'de önemli bir geri artış gözlemlenebilmektedir (Coutinho vd 2018, Martins vd 2020).

7. Kilo verme hızı kilo verdikten sonra tekrar kilo almayı etkiler mi?

Hızlı kilo kaybı ile yağsız vücut kütlesi ve BMH'de gerçekleşen büyük düşüşlerin (Van Gaal vd 1992), ani geri kilo alımı için büyük risk faktörleri olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Pasman vd 1999, Vogels vd 2005, Bosy-Westphal vd 2013). Literatürde yeni bir sav olarak aynı miktarda kilo kaybı sonrası, kiloların verilme süresinin geri kilo alım sürecini etkilemediği üzerinde durulmaktadır. Vink ve arkadaşları yavaş veya hızlı kilo veren deneklerde, %10 kilo kaybından 9 ay sonra katılımcıların kaybedilen ağırlığın ~%55'inin geri kazandığını gözlemlemiştir. Her iki grupta yağ ağırlığını yeniden kazanmış, ancak yalnızca -hızlı kilo veren grupta yağsız vücut kütlesi de artmıştır- (Vink vd 2016). Bu doğrultuda hızlı kilo verenlerin yağsız kütlesinin adaptasyon sürecinde artmasını, uzun vadeli kilo vermeye kıyasla daha başarılı olduğunu ileri sürmüşlerdir (Hemmingsson vd 2012, Unick vd 2015). Başka bir çalışmada ise, Purcell ve arkadaşları 33 ay (144 hafta) boyunca yavaş ve hızlı kilo veren katılımcıların %15 kilo kaybından sonra, kaybedilen kilonun ~ %70'ini geri kazandığını bulmuştur (Purcell vd 2014). Bu gözlemlerle tutarlı olarak, kilo verme aşamasının sonunda subjektif iştah derecelendirmelerini toplayan çalışmalar, hızlı ve yavaş kilo veren deneklerde açlık, tokluk, yemek yeme arzusu ve olası yiyecek tüketiminde büyük farklılıklar tespit etmemiştir (Purcell vd 2014, Coutinho vd 2018, Hintze vd 2019). Bu nedenle kilo verme hızının, verilen kiloların tekrar geri alımında önemli bir belirleyici olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Bu olası veriler

BMH'nin, kilonun stabilizasyon sürecinde tekrar geri artmasından kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir.

8. Kas kitlesini düzeyi BMH'yi etkiler mi?

İskelet kası vücudun en büyük doku kütlesi olup BMH'nin temel belirleyicisidir (Zurlo vd 1990). İskelet kası kütlesi sabittir, ancak ağırlık egzersiz uygulanması ile kas kütlesi arttırılabilir. Kilo verme sürecinde, BMH'nin değişmemesi için kas kitlesinin korunması veya arttırılması

önerilmektedir. Kilo kaybı karşısında yağsız kas kütlelerinin korunmasına, uygulanan direnç egzersizleri katkı sağlayabilmektedir. Diğer bir yandan yapılan bir çalışmada deneklerin yağsız/kas kütlesi kilo verme sürecinde korunmuş olmasına rağmen, BMH'nin ortalama 789 kcal/gün azalması nedeniyle sürecin kompleksliğine dikkat çekmişlerdir (Fothergill vd 2016). BMH'nin azalması ile enerji harcamasında bir düşüş gerçekleşmesi, her bir iş birimi için kasın daha az kalori kullandığını ve lif tipindeki değişikliklerden kaynaklandığını düşündürmektedir. Ayrıca bu metabolik adaptasyonun daha fazla kilo kaybına karşı vücudu korunmak için, (kas kasılırken kalori yıkımı ve bununla bağlantılı olarak BMH de azalmıştır) şeklinde

yorumlanmaktadır (Zurlo vd 1990). Yapılan bir çalışmada bir grubun denekleri kalorisi düşük sıvı tüketmesi sonucunda vücut ağırlığı %10 azalırken, sınırsız besin tüketen grubun deneklerinin vücut ağırlıkları %10 artmıştır. Kilo veren bireylerde BMH azalırken, kilo alan bireylerde bazal değerlere kıyasla BMH değerinin %15 arttığı gözlemlenmiştir (Rosenbaum vd 2003). Bu olası durum 2 teoriye bağlanmıştır: 1. Kilo alan bireylerde glikoliz yoluyla enerji elde eden (hızlı kasılan) lif tipi ve bunun sonucunda kaslarda enerji harcanması artmaktadır. 2. Kिलolu bireylerde kasların ATP kullanımı yüksek olup kalori yıkımı fazladır. Sonuç olarak kilo verme sürecinde enerji harcanması enerji alımından fazla olmalıdır. Bu süreçte BMH'nin korunması ise kompleks bir süreci içermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kilo verimi sonrası adaptasyon sürecinde BMH'nin bazal seviyeye geri döndüğünü göstermektedir. Yağsız kütle düzeyi BMH'yi belirlemekte olup, bu noktada kilo verirken kas kaybının önlenmesi ve BMH'de gerçekleşecek düşüşün azaltılması önem arz etmektedir.

9. Referanslar

- Ashtary-Larky D, Daneghian S, Alipour M, Rafei H, Ghanavati M, Mohammadpour R, et al. Waist circumference to height ratio: Better correlation with fat mass than other anthropometric indices during dietary weight loss in different rates. *Int J Endocrinol Metab.* 2018;16:e55023.
- Ashtary-Larky D, Ghanavati M, Lamuchi-Deli N, Payami SA, Alavi-Rad S, Boustaninejad M, et al. Rapid weight loss vs. slow weight loss: Which is more effective on body composition and metabolic risk factors? *Int J Endocrinol Metab.* 2017;15:e13249.
- Black C, Grocott MPW, Singer M. Metabolic monitoring in the intensive care unit: a comparison of the Medgraphics Ultima, Deltatrac II, and Douglas bag collection methods. *Br J Anaesth* 2015;114:261e8.

- Bosy-Westphal A, Kossel E, Goele K, Later W, Hitze B, Settler U, et al. Contribution of individual organ mass loss to weight loss associated decline in resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:993–1001.
- Bosy-Westphal A, Schautz B, Lagerpusch M, Pourhassan M, Braun W, Goele K, et al. Effect of weight loss and regain on adipose tissue distribution, composition of lean mass and resting energy expenditure in young overweight and obese adults. *Int J Obes (Lond).* 2013;37:1371–7.
- Bradley D, Conte C, Mittendorfer B, Eagon JC, Varela JE, Fabbrini E, et al. Gastric bypass and banding equally improve insulin sensitivity and beta cell function. *J Clin Invest.* 2012;122:4667–74.
- Brage S, N Brage, PW Franks, U Ekelund, NJ Wareham. Reliability and validity of the combined heart rate and movement sensor Actiheart. *Eur J Clin Nutr.* 59 (2005), pp. 561-570.
- Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, Birch LL, Brown AW, Bohan Brown MM, et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med.* 2013;368:446–54.
- Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. A concise update on obesity rates around the world by geographical location, age group, and sex. *etabolism.* 2019;92:6–10.
- Cotton JR, VJ Burley, JA Weststrate, JE Blundell. Fat substitution and food intake: effect of replacing fat with sucrose polyester at lunch or evening meals. *Br J Nutr.* 75 (1996), pp. 545-556.
- Coutinho SR, With E, Rehfeld JF, Kulseng B, Truby H, Martins C. The impact of rate of weight loss on body composition and compensatory mechanisms during weight reduction: A randomized control trial. *Clin Nutr.* 2018;37:1154–62.
- Coutinho SR, With E, Rehfeld JF, Kulseng B, Truby H, Martins C. The impact of rate of weight loss on body composition and compensatory mechanisms during weight reduction: A randomized control trial. *Clin Nutr.* 2018;37:1154–62.
- Dulloo AG. Explaining the failures of obesity therapy: willpower attenuation, target miscalculation or metabolic compensation? *Int J Obes (Lond)* 2012;36:1418–1420.

- Erlichman J, AL Kerbey, WPT James. Physical activity and its impact on health outcomes. Paper 2, prevention of unhealthy weight gain by physical activity: an analysis of the evidence. *Obes Rev*, 3 (2002), pp. 273-287.
- Flack, K.D., Siders, W.A., Johnson, L., and Roemmich, J.N. 2016. Cross-Validation of Resting Metabolic Rate Prediction Equations. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116: 1413-1422.
- Fothergill E, Guo J, Howard L, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after “The Biggest Loser” competition. *Obesity (Silver Spring)*. 2016; 24: 1612–9.
- Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc*. 2007;107:1755–67.
- Fullmer S, Benson-Davies S, Earthman CP, Frankenfield DC, Gradwell E, Lee PSP, et al. Evidence analysis library review of best practices for performing indirect calorimetry in healthy and non-critically ill individuals. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1417e46.
- Harris, J.A. and Benedict, F.G. 1918. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 4: 370-3. PMID: 1657633.
- Hayes, M., Chustek, M., Wang, Z., Gallagher, D., Heshka, S., Spungen, A., et al. 2002. DXA: potential for creating a metabolic map of organ-tissue resting energy expenditure components. *Obes. Res*. 10: 969-77.
- Hemmingsson E, Johansson K, Eriksson J, Sundstrom J, Neovius M, Marcus C. Weight loss and dropout during a commercial weight loss program including a very-low-calorie diet, a low-calorie diet, or restricted normal food: observational cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:953–61.
- Hintze LJ, Goldfeld G, Seguin R, Damphousse A, Riopel A, Doucet E. The rate of weight loss does not affect resting energy expenditure and appetite sensations differently in women living with overweight and obesity. *Physiol Behav*. 2019;199:314–21.
- Kleitman N. Basal Metabolism In Prolonged Fasting In Man. *Am J Physiol Legacy Content* 1926;77: 233–244.
- Lean MEJ, Astrup A, Roberts SB. Making progress on the global crisis of obesity and weight management. *BMJ*. 2018; 361:k2538.

- Martins C, Roekenes J, Salamati S, Gower BA, Hunter GR. Metabolic adaptation is an illusion, only present when participants are in negative energy balance. *Am J Clin Nutr.* 2020;112:1212
- Medical Advisory Secretariat. Bariatric surgery: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2005;5(1):1-148. Epub 2005 Jan 1. PMID: 23074460.
- Morris JN, SPW Chave, C Adam, C Sirey, L Epstein, DJ Sheehan. Vigorous exercise in leisure-time and the incidence of coronary heart disease. *Lancet*, 1 (1973), pp. 333-339
- Onlet Fisher J, BJ Rolls, LL Birch. Childrens bite size and intake of an entrée are greater with larger portions than with age-appropriate or self-selected portions. *Am J Clin Nutr*, 77 (2003), pp. 1164-1170
- Overton JM, Williams TD, Chambers JB, Rashotte ME. Cardiovascular and metabolic responses to fasting and thermoneutrality are conserved in obese Zucker rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R1007–R1015.
- Pasman WJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS. Predictors of weight maintenance. *Obes Res.* 1999;7:43–50.
- Poirier P, Després JP. Exercise in weight management of obesity. *Cardiol. Clin.* 2001; 19:459–70.
- Prentice AM, SA Jebb. Fast foods, energy density and obesity: a possible mechanistic link. *Obes Rev*, 4 (2003), pp. 187-194
- Purcell K, Sumithran P, Prendergast LA, Bouniu CJ, Delbridge E, Proietto J. The effect of rate of weight loss on long-term weight management: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:954–62.
- Raben, TH Vasilaras, AC Moller, A Astrup. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr*, 76 (2002), pp. 721-729.
- Raben A, Agerholm-Larsen L, Flint A, Holst JJ, Astrup A. Meals with similar energy densities but rich in protein, fat, carbohydrate, or alcohol have different effects on energy expenditure and substrate metabolism but not on appetite and energy intake. *Am J Clin Nutr*, 77 (2003), pp. 91-100

- Rosenbaum M, Vandenberg K, Goldsmith R, et al. Effects of experimental weight perturbation on skeletal muscle work efficiency in human subjects. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003; 285:R183–92.
- Schadewaldt P, Nowotny B, Strassburger K, Kotzka J, Roden M. Indirect calorimetry in humans: a postcalorimetric evaluation procedure for correction of metabolic monitor variability. *Am J Clin Nutr* 2013;97:763e73
- Stefan N, Haring HU, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:249–58.
- Swift D, McGee J, Earnest C, et al. The effects of exercise and physical activity on weight loss and maintenance. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018; 61:206–13.
- Swoap SJ. Altered leptin signaling is sufficient, but not required, for hypotension associated with caloric restriction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281: H2473–H2479.
- Tanner JM, Kearns DT, Kim BJ, Sloan C, Jia Z, Yang T, et al. Fasting-induced reductions in cardiovascular and metabolic variables occur sooner in obese versus lean mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235:1489–1497.
- Thomas, D.T., Erdman, K.A., and Burke, L.M. 2016. American College of Sports Medicine Joint Position Statement. Nutrition and Athletic Performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 48: 543-68.
- Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14:1283–93.
- Unick JL, Neiberg RH, Hogan PE, Cheskin LJ, Dutton GR, Jefery R, et al. Weight change in the first 2 months of a lifestyle intervention predicts weight changes 8 years later. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23:1353–6.
- Unick JL, Neiberg RH, Hogan PE, Cheskin LJ, Dutton GR, Jefery R, et al. Weight change in the first 2 months of a lifestyle intervention predicts weight changes 8 years later. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23:1353–6.
- Van Gaal LF, Vansant GA, De Leeuw IH. Factors determining energy expenditure during very-low-calorie diets. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:224S–S229.

- Vink RG, Roumans NJ, Arkenbosch LA, Mariman EC, van Baak MA. The effect of rate of weight loss on long-term weight regain in adults with overweight and obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24:321–7.
- Vogels N, Diepvens K, Westerterp-Plantenga MS. Predictors of long-term weight maintenance. *Obes Res*. 2005;13:2162–8.
- Zurlo F, Larson K, Bogardus C, Ravussin E. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J. Clin. Invest*. 1990; 86:1423–7.

Childhood Cancers

Semanur Özüdoğru

Department of Pedodontics, Faculty of Dentistry, Kafkas University Kars, Turkey

E-mail: dtsema@hotmail.com

Orcid ID: 0000000179679121

1. Introduction

Today, pediatric patients constitute a significant portion of the cancer population. Every year, more than 160,000 cases of childhood cancer are seen in the world and 2,500-3,000 in our country. Cancer in children is rarer than in adults, and childhood cancers (CLC) have many clinical, biological and genetic differences from cancers seen in adulthood (Kutluk 2009). In a study conducted in the United States, the incidence of new cancer was reported as 129.77 children each year in a population of one million inhabitants, and it was determined that these cancers were mostly seen in children aged 0-5 years (Pizzo and Poplack 2001).

International Classification of Childhood Cancers by Prevalence (Stiller et al. 2004)

1. Leukemias
2. Lymphomas
3. Central Nervous System Tumors
4. Neuroblastoma
5. Retinoblastoma
6. Kidney Tumors
7. Liver Tumors
8. Bone Tumors
9. Soft Tissue Sarcomas
10. Gonad and Germ Cell Tumors
11. Epithelial Tumors
12. Other Malignant Neoplasms

1.1. Blood Cancers (Leukemia):

Leukemia is a heterogeneous group of neoplastic diseases that develops due to malignant transformation of hematopoietic (blood-forming) cells (Pui 2002).

Leukemias originating from immature cells are named as "Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)" and "Acute Myeloid Leukemia (AML)", while leukemias originating from mature cells are named as "Chronic Myeloid Leukemia (CML)" and "Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)" (Nemeyer and Sallan 1993).

Acute leukemia is a rapidly progressive disease. Immature cells cannot perform their normal functions. On the other hand, chronic leukemia progresses slowly and mature cells can continue to function normally (Pui 2002).

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounts for 80% of acute leukemia and acute myeloblastic leukemia (AML) 15%. 5% of the cases cannot be characterized definitively (Nemeyer and Sallan 1993).

The events leading to the formation of acute lymphoblastic leukemia are still unknown. However, a number of genetic and environmental factors have been associated with ALL. It has been determined that the incidence of the disease is increased in Down syndrome, Bloom syndrome, neurofibromatosis type I and ataxia telangiectasia patients (Pui 2002).

In the oral examination of patients with ALL, it was emphasized that gingival anomalies, bleeding in the gums, and oral mucosal pallor were the first prominent findings. In addition to these findings, oral mucosal ulcerations due to the immunosuppressive effects of the drugs used, herpetic lesions, candidiasis and pseudomoniasis are other remarkable findings (Shafer 1983, Baliga et al 1995).

Orbak et al. (1997) found that 72.3% of 97 patients with acute leukemia had ALL, and found that these patients had varying degrees of oral mucosal pallor, gingival hyperplasia, petechiae, gingival bleeding, herpes labialis, candidiasis, stomatitis, cheilitis, cyanosis and reported that aphthous ulcer was seen.

The disease is most common in children aged 2-6 years. The presence of leukemia in the family, especially in siblings, some hereditary diseases and chromosomal abnormalities, exposure to ionizing radiation, exposure to chemicals such as benzene, heavy metals, pesticides and petroleum products, exposure to certain drugs that suppress the immune system after some viral diseases are risk factors. Being conscious and protecting oneself against radiation and electromagnetic pollution, avoiding contact with chemical

agents, using drugs effective on the immune system under the supervision of a doctor can reduce the risk of getting the disease (Esin Ertan et al. 2004).

Acute Myeloid Leukemia (AML), also called Acute Myeloblastic Leukemia, Acute Myelogenic Leukemia, Acute Granulocytic Leukemia, Acute Nonlymphocytic Leukemia, is a kind of cancer of the bone marrow and is also known as blood cancer. It occurs as a result of subsequent damage to the genetic material of the precursor cells in the bone marrow, which we call DNA. The maturation processes of granulocytes and monocytes, which are our white blood cells, are disrupted. These immature abnormal cells begin to accumulate in the bone marrow and blood. These cells are called leukemia cells. This leukemia, which has an increased incidence in advanced ages, is the most common leukemia in the adult age group and is seen in 3-5 people out of every 100,000 people (Kinlen 2004).

In this disease, mature white blood cells such as neutrophils and monocytes, which constitute important subgroups of white blood cells (leukocytes), cannot be formed and the body becomes vulnerable to infections, and the immune system deteriorates. In addition, due to the increase in leukemia cells in the bone marrow, the production of other normal blood cells such as erythrocytes and platelets is impaired. Thus, the most common symptoms in leukemia, such as fever, anemia, and bleeding, emerge (Kinlen 2004).

Table 1. Signs and findings in children with acute leukemia. (Smith et al. 2006)

Symptoms of anemia: Lethargy, fatigue, exhaustion, tiring, loss of appetite.
Signs of susceptibility to infections: febrile illness.
Signs of bleeding tendency: Purpura, mucosal bleeding, hematoma and bruising.
Signs of organ infiltration: Bone and joint pain, hepatomegaly, splenomegaly, generalized lymph node enlargement, mediastinal mass followed by superior vena cava syndrome.
Systemic signs of illness: fever of unknown origin, weight loss, night sweats.

Chronic leukemia is the type that progresses more slowly and does not suddenly worsen the patient. It is divided into chronic myelocytic leukemia (CML) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). While the leukocyte count in the blood may be low, normal or high in acute leukemia, the leukocyte count in the blood is increased in chronic leukemia (Kinlen 2004).

Treatment options for leukemia include chemotherapy alone or in combination, radiotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation. Intensive chemotherapy and radiotherapy applications, especially at early ages, before hematopoietic stem cell transplantation, reveal the most serious complications. Age of the child at the time of diagnosis and treatment, treatment protocol, drugs used, doses, frequency of intake and application are considered as possible factors that may affect dental development (Avsar et al 2016).

1.2. Lymphomas:

Lymphoma, also known as "lymph cancer", is a type of cancer that appears in the lymphatic system, which is part of the immune system, and specifically affects lymphocytes, a type of white blood cell. Lymphoma with different subtypes is basically divided into two main categories as Hodgkin and non-Hodgkin (Shannon 1998).

In our country, 20% of all childhood cancers are lymphomas. It is most common between the ages of 5-15 years. About 1/3 of all lymphomas are Hodgkin lymphomas and 2/3 are non-Hodgkin lymphomas. Survival rates in childhood lymphomas have reached 90% today (Shannon 1998). The presence of lymphoma in the family, hereditary or acquired immune deficiency diseases, some chromosomal disorders, Epstein-Barr Virus infection are risk factors. Strengthening the immune system (nutrition and protection from infections) reduces the risk of lymphoma (Shannon 1998).

1.3. Brain Tumors:

Brain tumor is a disease that has difficulties in diagnosis and treatment. Brain tumors constitute the second most common tumor group among childhood tumors, and the third most common tumor group after the age of 50, especially considering the spread of other organ cancers to the brain (Sencer 2006).

Survival process and complications of brain tumor patients; age, performance status, cognitive status; depends on tumor size and type (Delmar et al 2000).

Intracranial surgeries can be more frightening for patients and their families compared to other surgical interventions, since the area is narrow in the skull that regulates body functions, and it is performed in an environment where centers such as breathing and circulation are present (Albayrak et al. 2007).

The presence of cancer in the family, some hereditary diseases (the presence of brown moles, liver and kidney cysts), exposure to ionizing radiation increase the risk of brain tumors avoiding ionizing radiation is one of the measures to reduce the risk (Esin Ertan et al. 2004).

1.4. Neuroblastoma:

Neuroblastoma; It is a tumor that occurs in the adrenal medulla and sympathetic ganglia and originates from primitive neural crest cells. It constitutes 8-10% of all childhood malignancies. Its prevalence is 1 in 7000 live births. Approximately 800 new patients are seen annually in the USA (Gurney et al 1996). The annual incidence in children under 15 years of age is 10 per million. Diagnosis; It is diagnosed under the age of 1 in 36% of cases, under the age of 4 in 75% of cases, and under the age of 10 in 90% of cases. The male/female ratio is 1/2. Etiology is not fully known. The major role of environmental factors in the etiology has not been demonstrated. There is no strong relationship between drug use, chemicals, viruses and radiation during pregnancy (Olshan et al 1999). It is thought to develop mostly due to neural crest development disorder embryologically. Genetic susceptibility to neuroblastoma It has been shown that some patients with neuroblastoma have a predisposition to the development of this disease and that this predisposition has an autosomal dominant way of inheritance. It is thought that up to 22% of all neuroblastoma patients have germinal mutations (Knudson et al. 1972).

Genetic studies in neuroblastoma have identified a hereditary susceptibility region on the short arm of the 16th chromosome (Maris et al 2002). The mean age at diagnosis of patients with familial neuroblastoma is 9 months, which is earlier than patients with other neuroblastomas. Bilateral adrenal or multifocal primary tumor is seen in 20% of patients with familial neuroblastoma (Kushner et al 1986). Systemic diseases of noradrenergic cells such as Hirschsprung's disease and central hypoventilation syndrome have been observed together in patients with neuroblastoma (Verloes et al 1993).

1.5. Retinoblastoma:

Retinoblastoma is a malignant tumor in the light-sensitive layer (retina) of the eye. Nerve cells in the retina of the eye may undergo genetic defect and form a malignant mass or masses and spread to the surrounding tissues. Tumor cells can spread first to the optic nerve and then to the brain or other distant organs via blood. In one-third of cases, the tumor may occur in both eyes. If the tumor shows a focus in the brain and there is a tumor in both

eyes, this situation is called “trilateral” retinoblastoma (Esin Ertan et al. 2004).

40% of cases are hereditary, that is, passed down in families through genes. The probability of having the same disease in a sibling of a child with retinoblastoma is 5%. If the mother or father has retinoblastoma in one eye, the probability of passing the disease on to their child is around 10-15%. However, if the mother or father has bilateral retinoblastoma, the probability of retinoblastoma in their child is 40% (Esin Ertan et al. 2004). It constitutes 2-3% of childhood tumors. It is generally seen under 5 years of age, around 2 years of age (Esin Ertan et al. 2004).

1.6. Wilms Tumor:

It is the most common renal tumor in childhood. It is usually seen at 3-5 years of age. It constitutes 6% of all childhood cancers (Kramer et al 1984). Siblings with Wilms tumor, absence of the colored ring (iris) around the pupil, chromosomal anomalies, congenital anomalies in the kidney and urinary tract (horseshoe kidney, underdeveloped kidney, cystic kidney disease), congenital anomalies in the reproductive organs (undescended testicle, urinary outlet hole anomalies) , mental retardation, small skull, umbilical hernia, organ sizes or enlargement of one half of the body, ear anomalies, presence of yellow-brown spots on the skin are factors that increase the risk. The risk can be reduced by monitoring the babies for anomalies under the control of a doctor from the beginning during pregnancy (Esin Ertan et al. 2004).

1.7. Bone Cancers:

There are different types of bone cancer:

1. Osteosarcoma and Ewing Sarcoma: These are two of the most common types of bone cancer and occur especially in children and young adults.

2. Chondrosarcoma: It is a cancer of cartilage and is more common in adults.

3. Chordoma: It is a type of bone cancer that usually starts in the lower spinal cord (Bielack et al 2005).

People with bone cancer may experience the following signs or symptoms:

□ Pain: Early symptoms of bone cancer are pain and swelling of the tumor site. The pain comes and goes at first, then it can become more severe

and continuous. Pain may worsen with movement and swelling may occur in nearby soft tissue.

□ Joint swelling and stiffness: A tumor occurring near or in the joint can cause joint swelling and the joint may become more rigid and tender. It may limit movement and there may be intermittent pain.

□ Limping: If the fracture of the tumorous bone has affected the leg, it may cause gait disturbance. This is usually a sign of advanced bone cancer.

□ Other rare symptoms: Rarely, people with bone cancer may have symptoms such as fever, feeling unwell, weight loss and anemia (Lalla et al 2011).

As the bone tumor grows, it can press on and destroy healthy bone tissue. The presence of cancer in the family, chromosomal disorders, ionizing radiation, frequent exposure to radiocontrast substances, tall stature compared to their peers, and congenital bone diseases are risk factors. By avoiding ionizing radiation and radiocontrast substances, the risk of developing bone cancer can be reduced (Esin Ertan et al. 2004).

1.8. Soft Tissue Sarcomas:

Soft tissue sarcomas encompass a wide variety of malignant diseases seen in muscle, fat, connective and nerve tissues. The most common soft tissue sarcoma in children and adolescents is rhabdomyosarcoma (RMS). Most soft tissue sarcomas grow and spread quickly, which, if left untreated, can cause death within weeks or months. Soft tissue sarcomas and rare soft tissue tumors constitute approximately 6.6% of all cancer diseases in childhood and adolescence (Kaste et al. 1995).

The disease is most common in children before the age of five or six. This disease is slightly more common in boys than girls (gender ratio 1,2). However, gender and age distribution in various soft tissue sarcomas differ greatly (Kaste et al. 1995).

The most common soft tissue sarcomas seen in children and teenagers up to the age of 21 are:

- Rhabdomyosarcoma (RMS): 57%
- Extrasosseous tumors of Ewing sarcomas (EES) / Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor (pPNET)]: 10%
- Synovial Sarcoma (SS): 8%
- Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST): 4%

- Fibrosarcoma (FBM): 2%
- Leiomyosarcoma (LMS): approx. %2
- Indiscriminate Sarcoma (UDS): 2%

Moreover; there are other, very rare, soft tissue sarcomas. Relatively common rhabdomyosarcomas are divided into two subgroups as "classical embryonal rhabdomyosarcoma" and "alveolar rhabdomyosarcoma" according to their microscopic (histological) differences and differences in growth rates. (Kaste et al. 1995).

1.9. Rhabdomyosarcoma:

Rhabdomyosarcoma, which is the most common soft tissue tumor in childhood, accounts for 5 - 8% of cancers in this age. They can be found in any anatomical region. They are most commonly found in the head and neck (40%), genito-urinary system (20%), extremities (20%), and trunk (10%). Retroperitoneal region (posterior abdominal wall) and other regions (10%). Extremity lesions are more common in older children and have an alveolar histological structure. Rhabdomyosarcoma is more common in patients with neurofibromatosis, suggesting a genetic effect. Rhabdomyosarcoma is thought to develop from the same embryonic leaf as the striated muscles. According to light microscope images, it belongs to the group of small round cell tumors, which also includes Ewing's sarcoma, neuroblastoma, and non-Hodgkin's lymphomas. Immunohistochemical studies using skeletal muscle-specific antibodies and electron microscopy may be required for the definitive diagnosis of the pathological specimen. Determination of the specific histological type is important in treatment planning and prognosis (Kaste et al. 1995).

Rhabdomyosarcomas most commonly present with a painful and painless mass. Findings result from displacement or occlusion of normal structures. A tumor originating from the nasopharynx may cause edema, respiratory disorders, nosebleeds, difficulty in swallowing and chewing. Intracranial spread of the tumor may cause cranial nerve palsy, blindness, and headache and nausea due to increased intracranial pressure.

Primary ocular base tumors are diagnosed early due to edema, ptosis and visual impairment around the eye. Tumors in the middle ear develop chronic otitis, hearing loss, and intracranial findings on the affected side. Trunk and extremity rhabdomyosarcoma is often first noticed after trauma and may initially be mistaken for a hematoma. If the swelling does not decrease or increases, malignancy should be suspected. As a result of genito-urinary system involvement, hematuria, lower urinary tract obstruction, recurrent

urinary tract infections, incontinence can be seen. Paratesticular tumors usually present as a painless, rapidly growing mass in the scrotum.

Tumors formed in any region can cause respiratory distress with early spread and lung metastases. Widespread bone involvement may cause symptomatic hypercalcemia, and detection of the primary lesion may be difficult in such patients. Definitive diagnosis in patients is possible with biopsy, microscopic image and immunohistochemical staining. Unfortunately, months often pass between the initial symptoms of the disease and the biopsy. Diagnostic procedures are basically determined according to the region of the disease. MR, CT and ultrasonography play an important role in the diagnosis and determination of distant metastases (Kaste et al. 1995).

The most important step in the diagnostic study is the evaluation of the tumor tissue. For this, special histochemical and immunostains are used. Treatment; Patients with tumors that can be completely removed surgically have the best prognosis. Unfortunately, most rhabdomyosarcomas cannot be completely resected. Before surgical treatment, the clinical stage of the disease should be determined by investigating regional lymph nodes, metastases and surrounding tissues. Chemotherapy may be required before surgery to reduce the surgical area (Kaste et al. 1995).

2. References

- Albayrak N, İlhan SE, Ançel GÇ, Albayrak A. (2007). Hemşirelik Bakım Planları (Dahiliye Cerrahi Hemşireliği ve Psikososyal Boyut). 1. Baskı, Ankara, Birlik Matbaası.
- Avsar A, Yücel GS, Albayrak C. (2016). Çocuklarda Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinin Dental Gelişim Üzerine Etkisinin İncelenmesi. EÜ Dış Hek Fak Derg, 37(1), 27-31.
- Baliga AM, Brave BR, Vyas HA. (1995). Oral mucosal lesions in patients with acute leukemias and related disorders due to cytotoxic therapy. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 13, 25-29.
- Delmar SB, Aaronson NK, Wever LDV, Muller M, Schornagel JH. (2000).. How Are You Feeling? Who Wants To Know? Patients' And Oncologists' Preferences For Discussing Health-Related Quality-of-Life Issues. Journal of Clinical Oncology, 18, 3295–3301.
- Esin Ertan A, Şengelen M, Acar Vaizoğlu S. (2004). Önlenebilir Çocukluk Çağı Kanseri Preventable Childhood Cancers. C Ü Tıp Fakültesi Dergisi, 26 (1), 48 – 54.

- Gurney JG, Davis S, Severson RK, Fang JY, Ross JA, Robison LL. (1996). Trends in cancer incidence among children in the U.S. *Cancer*, 78, 532-41.
- Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC. (1995). Dental Abnormalities in Long-Term Survivors of Head and Neck Rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol*, 25, 96-101.
- Kinlen L. (2004). Infections and immune factors in cancer: the role of epidemiology. *Oncogene*, 23, 6341-8.
- Knudson AG, Strong LC. (1972). Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma. *Am J Hum Genet*, 24, 514-32.
- Kramer S, Meadows AT, Jarrett P. (1984). Racial variation in incidence of Wilms' tumor relationship to congenital anomalies. *Med Pediatr Oncol*, 12, 401-405.
- Kushner BH, Gilbert F, Helson L. (1986). Familial neuroblastoma. Case reports, literature review, and etiologic considerations. *Cancer*, 57(9), 1887-93.
- Kutluk T. (2009). Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi ve Türkiye'deki durum. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, 5, 1-8.
- Lalla RV, Brennan MT, Schubert MM. (2011). Oral complications of cancer therapy. In: *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*, eds. Yagiela JA, Dowd FJ, Johnson BS, Marrioti AJ, Neidle EA, 6th ed. St. Louis, Mo: Mosby-Elsevier, p. 782-98.
- Maris JM, Weiss MJ, Mosse Y, et al. (2002). Evidence for a hereditary neuroblastoma predisposition locus at chromosome 16p12-13. *Cancer Res*, 62, 6651-8.
- Nemeyer CM, Sallan ES. (1993). Childhood acute leukemia. In: *Hematology of Infancy and Childhood*, eds. Nathan DG, Oski FA, 3rd ed, Philadelphia, USA, W.B.Saunders Co, p. 1249-1287.
- Olshan AF, Smith J, Cook MN, Grufferman S, Pollock BH, Stram DO, Seeger RC, Look AT, Cohn SL, Castleberry RP, Bondy ML. (1999). Hormone and fertility drug use and the risk of neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Am J Epidemiol*, 150, 930-8.
- Orbak R, Orbak Z. (1997). Oral condition of patients with leukemia and lymphoma. *J. Nihon Univ. Sch. Dent*, 39, 61-64.

- Pizzo PA, Poplack DG. (2001). Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott Williams & Wilkins. 14, 661-662
- Pui CH, Relling MV, Campana D, Evans WE. (2002). Childhood acute lymphoblastic leukemia. Reviews in Clinical and Experimental Hematology, 6, 161-180.
- Sencer A. (2006). Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri. XX. Türk Nöroşirürji Derneği Bilimsel Kongresi, II. Nöroşirürji Hemşireliği Kongresi, Antalya.
- Shafer HL. (1983). Disease of specific systems. In: A Textbook of Oral Pathology, 3rd ed., W.B.Saunders Co., Philadelphia, USA, p. 739-745.
- Shannon K. (1998). Genetic Predispositions and Childhood Cancer. Environ Health Perspect, 106 Sup 3, 801-6.
- Smith OP, Hann IM. (2006). Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Pediatric Hematology, eds. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, Third Edition. Blackwell Publishing, p. 450-81.
- Stiller C, Quinn M, Rowan S. (2004). The health of children and young people. Childhood cancer. 1st ed. London: Office for National Statistics, p.1-19.
- Verloes A, Elmer C, Lacombe D, et al. (1993). Ondine-Hirschsprung syndrome (Haddad syndrome). Further delineation in two cases and review of the literature. Eur J Pediatr, 152, 75-7.



Scientific Researches in Health Sciences

CHAPTER 11



Rejeneratif Tıpta PRP ve Kök Hücre Tedavisi
(Mehmet Özsan, Hasan Hüseyin Dönmez)

Rejeneratif Tıpta PRP ve Kök Hücre Tedavisi

Mehmet Özsan¹, Hasan Hüseyin Dönmez²

¹*Bartın Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Bartın,
E-mail: mehmet_ozsan@hotmail.com*

²*Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya
E-mail: hdonmez@selcuk.edu.tr*

1. Giriş

Rejeneratif tıp (RM), kas-iskelet yaralanmalarında tedavi amacı ile uygulanan proloterapi, trombosit zengin plazma tedavisi (PRP) ve kök hücre (SC) tedavisi gibi çeşitli tedavileri kapsayan bir genel terim olarak tanımlanmaktadır (DeChellis ve Cortazzo 2011, Reddy ve ark 2018).

Son zamanlarda, rejeneratif kaliteye sahip tedaviler, potansiyel terapötik tedavi modelleri olarak yeniden ortaya çıkmakta ve kas-iskelet sisteminde yaygın olarak kullanılmaktadır. RM içerisinde değerlendirilen tedavi yöntemleri spesifik tedaviler olarak benzer birçok kavramı paylaşmalarına karşın, tedavi edici özelliklerinin arkasındaki mekanizma birbirinden oldukça farklıdır. Proloterapi formundaki RM, ilk olarak tendon ve bağ yaralanmalarını tedavi etmek için kullanılırken teknolojinin ilerlemesi ile PRP ve kök hücre tedavisine doğru genişletilmiştir. Farklı RM tedavilerinin yaygınlaşması, bağ ve tendon yaralanmaları, kas kusurları ve ayrıca osteoartrit ve dejeneratif disklerle ilişkili ağrılar için de uygulamada artışa yol açmıştır (DeChellis ve Cortazzo 2011). RM uygulamalarının iki farklı şekli olan kök hücre ve trombosit zengin plazma tedavileri bugün birçok hastalığın tedavisinde umut verici gelişmeler ortaya koyarak dikkatleri üzerlerine çekmektedirler (Anitua ve Prado 2019).

PRP, normal seviyenin üzerinde trombosit konsantrasyonları, trombosit ile ilişkili büyüme faktörlerini ve plazma kaynaklı fibrinojeni içeren bir kan bileşenine verilen isimdir. Trombositler, doku onarımında büyüme faktörlerinin serbest bırakılmasına yol açmalarından dolayı yaralanmalara karşı oluşturulan en iyi iyileşme yanıtı olarak kabul edilmektedir (DeChellis ve Cortazzo 2011, Reddy ve ark 2018). Rejeneratif tıp (RM), kas-iskelet yaralanmalarında tedavi amacı ile uygulanan proloterapi, trombosit zengin plazma tedavisi (PRP) ve kök hücre (SC) tedavisi gibi çeşitli tedavileri kapsayan bir genel terim olarak tanımlanmaktadır (DeChellis ve Cortazzo 2011, Reddy ve ark 2018).

Son zamanlarda, rejeneratif kaliteye sahip tedaviler, potansiyel terapötik tedavi modelleri olarak yeniden ortaya çıkmakta ve kas-iskelet sisteminde yaygın olarak kullanılmaktadır. RM içerisinde değerlendirilen tedavi yöntemleri spesifik tedaviler olarak benzer birçok kavramı paylaşmalarına karşın, tedavi edici özelliklerinin arkasındaki mekanizma birbirinden oldukça farklıdır. Proloterapi formundaki RM, ilk olarak tendon ve bağ yaralanmalarını tedavi etmek için kullanılırken teknolojinin ilerlemesi ile PRP ve kök hücre tedavisine doğru genişletilmiştir. Farklı RM tedavilerinin yaygınlaşması, bağ ve tendon yaralanmaları, kas kusurları ve ayrıca osteoartrit ve dejeneratif disklerle ilişkili ağrılar için de uygulamada artışa yol açmıştır (DeChellis ve Cortazzo 2011). RM uygulamalarının iki farklı şekli olan kök hücre ve trombosit zengin plazma tedavileri bugün birçok hastalığın tedavisinde umut verici gelişmeler ortaya koyarak dikkatleri üzerlerine çekmektedirler (Anitua ve Prado 2019).

PRP, normal seviyenin üzerinde trombosit konsantrasyonları, trombosit ile ilişkili büyüme faktörlerini ve plazma kaynaklı fibrinojeni içeren bir kan bileşenine verilen isimdir. Trombositler, doku onarımında büyüme faktörlerinin serbest bırakılmasına yol açmalarından dolayı yaralanmalara karşı oluşturulan en iyi iyileşme yanıtı olarak kabul edilmektedir (DeChellis ve Cortazzo 2011, Reddy ve ark 2018).

SC'ler ise spesifik uyarılara bağlı olarak bölünebilen, spesifik hücre ve doku tiplerine farklılaşabilen özelleşmemiş, farklılaşmamış, olgunlaşmamış hücreler olarak bilinmektedir. Farklılaşmış SC'ler, özel işlevlere sahip doku veya organa özgü hücreler haline gelmek için yıpranmış veya hasarlı dokuları bölebilir ve değiştirebilir. Gerek PRP gerekse SC tedavilerindeki farklılıklara rağmen her ikisinde de yaklaşım hasarlı dokuyu gençleştirmeye dayanmaktadır (Reddy ve ark 2018).

2. Trombosit Zengin Plazma (Platelet Rich Plazma, PRP)

PRP; trombosit zengin plazma ifadesinin İngilizce karşılığı olan "Platelet Rich Plazma" kelimelerinin baş harflerinden oluşmaktadır. PRP yeni bir tedavi yöntemi olup çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanımı son yıllarda giderek artmıştır. PRP tedavisi ilk başlarda daha çok kozmetik alanda ve yaşlanmayı önleme (anti-aging) amacıyla kullanılmış olmakla birlikte son zamanlarda özellikle hareket sistemi (kas, iskelet) hastalıklarının tedavisinde oldukça sık kullanılmaktadır. Günümüzde PRP uygulamaları giderek popülerite kazanmaktadır. PRP tedavisi semptomları gidermek için değil doğrudan hastalığı tedavi etmek için kullanılan bir tedavi yöntemidir. PRP'nin kişinin bizzat kendi kanından elde edildiği için özellikle iyileşme, doku onarımının temel mekanizmasındaki büyüme faktörleri ve sitokinlerin

temel kaynağı olarak plastik cerrahi ve diğer alanlarda kullanımı yaygınlaşmaktadır (Chao ve ark 2014, Tobita ve ark 2015).

PRP, otolog kandan yani kişinin kendi kanından elde edilen, normal değerlerden yaklaşık olarak 5 kat daha fazla miktarda trombosit de denilen platelet ve büyüme faktörünün yoğun olduğu plazmadır. PRP tedavisinin temel amacı organizmanın var olan onarım fonksiyonunu artırarak, iyileşmenin hızlanmasını sağlamaktır (Dhillon ve ark 2012). PRP için zenginleştirmenin tüm amacı, trombositlerin %95'ini ve eritrositlerin %5'ini elde etmek ve RBC-trombosit oranını tersine çevirmektir (Reddy ve ark 2018).

PRP tedavi işlemi üç aşmaktan oluşmaktadır: 1- Kişiden kanın pıhtılaşmasını önleyici madde (antikoagulan) ile venöz kanın alınması. 2- Antikoagülanlı kanın santrifüj edilerek plateletten zengin plazma kısmının elde edilmesi. 3- Elde plateletten zengin plazmanın tedavi edilmek istenilen yere uygulanması (Dohan Ehrenfest ve ark 2009). PRP, uygulamanın yapılacağı yerdeki dokuya göre topikal, intraoperatif veya enjeksiyon şeklinde uygulanabilir (DeLong ve ark 2011).

2.1. Platelet Biyolojisi ve Fizyolojisi

Trombosit veya kan pulcukları, kanın pıhtılaşmasında görev alan hücre parçalarıdır. Platelet olarak da adlandırılırlar. Trombositler yani plateletler hem sahip oldukları büyüme faktörleri bakımından zengin olup hem de yaralanma esnasında kanın pıhtılaşmasında ve dokunun onarılmasında çok etkili fonksiyonu olan kanın en küçük bileşenleridir. Kan pulcukları küçük çekirdeksiz, bölünme yeteneği olmayan hücre parçacıklarıdır. Kemik iliğinde bulunan megakaryositlerden derive olan bu hücrelerin ömürleri yaklaşık 5-9 gündür (Mehta ve Watson 2008). Sağlıklı bir kan örneğinde kan hücrelerinin genel dağılımı: %93 eritrosit, %6 trombosit ve %1 lökosit şeklindedir (Dhillon ve ark 2012).

Hasarlı dokularda yara iyileşmesinin trombosit konsantrasyonları ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir (Redler ve ark 2011, Alsousou ve ark 2013). Doku hasarına cevap olarak aktiveye sevk edildiklerinde hemostaz, doku rejenerasyonu, yara iyileşmesi, anjiogenez gibi süreçlerde etkin görev alırlar. Trombositler bu fonksiyonlarını büyüme ve koagülasyon (pıhtılaşma) faktörleri ile beraber salgıladıkları kemokin, sitokin, adezyonda görevli molekülleri ve hücrelerin birbirine entegrasyonunu sağlayan integrinlerle gerçekleştirmektedirler. 300'den daha fazla etkin molekül salgılayabilme yeteneğine sahip olan trombositler (Golebiewska ve Poole 2015), vasküler ve doku bütünlüğüne verilen hasarı takiben, homeostaz, doğal bağışıklık, anjiogenez ve yara iyileşmesinde etkin rol alarak hücrel savunma

tepkisinin ilk aşamasında rol oynarlar (Kawase ve ark 2003, Arora ve ark 2009).

Plateletlerin bünyesinde üç ana vezikül türü bulunmaktadır. Bunlar lizozom, alfa granül (α -granül) ve yoğun vezikülleridir. Lizozomlarda protelolitik (proteinleri parçalayıcı) ve asit hidrolaz enzimleri bulunmaktadır. α -Granüller (alfa granül) ise kanın pıhtılaşması (hemostaz) , doku iyileşmesinde etkin rolleri olan birçok moleküle sahiptir (Arora ve ark. 2009). Yoğun granüller ise serotonin, histamin, dopamin, tromboksan A2, kalsiyum, adozin difosfat ve adozin trifosfat moleküllerine sahiptir. α -granüllerinde bulunan büyüme faktörlerinin büyük çoğunluğu zimojen şeklindedir (DeLong ve ark 2011).

Trombositlerin birincil rolleri agregasyon oluşturmak, ayrıca adezyon, aktivasyon ve agregasyon yoluyla homeostaza katkıda bulunmaktır. Daha önce trombositlerin yalnızca hemostatik fonksiyonu olduğu düşünülmekteydi. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan araştırmalar, inflamasyon, anjiyogenez, SC göçü ve hücre proliferasyonunu düzenlemede trombosit fonksiyonu hakkında yeni bir bakış açısı ortaya koymaktadır (Reddy ve ark 2018).

PRP tedavisinin temel amacı organizmanın var olan onarım fonksiyonunu artırarak, iyileşmenin hızlanmasını sağlamaktır. Bu nedenle PRP tedavisi rejeneratif etkileri nedeniyle hareket (kas, iskelet) sistemi hastalıkları, kardio vasküler cerrahi, spor ve travma hekimliği, ağız ve çene yüz (maksillofasial) cerrahi, plastik cerrahi, üroloji ve dermatoloji gibi birçok tıp kullanılmaktadır (Dhillon ve ark 2012).

Trombositlerin kalsiyum klorür ile aktivasyonu, *in vitro* olarak ani trombosit büyüme faktörü salınımını indüklemektedir. Ototolog kandan elde edilen PRP, yüksek konsantrasyonda depolanmış otolog büyüme faktörlerini içerir. PRP'nin kalsiyum klorüre maruz kalması trombosit degranülasyonunun meydana gelmesine yol açar. Bu konuda yapılan birçok çalışmada, doku rejenerasyonunda PRP kullanımının potansiyel yararlarına vurgu yapılmaktadır. Özellikle yara iyileşmesinde PRP tedavisinin etkinliğine dikkat çekilmektedir. Ayrıca, PRP farklılaşmamış kök hücrelerin proliferasyonunu ve hücre farklılaşmasını uyarabildiğinden, doku rejenerasyonunu desteklemek için kök hücre transplantasyonu ile birlikte kullanılabilirliği ileri sürülmektedir (Tobita ve ark 2015).

2.2. PRP'nin Hazırlanması

PRP'nin hazırlanmasında kullanılan standart bir teknik bulunmamaktadır. PRP hazırlamak için piyasada bulunan FDA onaylı farklı kitler ya da manuel yöntemler kullanılabilir. Mevcut PRP kitleri ile farklı pıhtılaşma

aktivatörleri ve bunların farklı konsantrasyonları kullanılarak ve lökosit içeriği farklı olan PRP substratları hazırlanabilmektedir. Bu kitler ile PRP solüsyonu oldukça kolay bir şekilde steril ve kullanıma hazır olmakla birlikte maliyetinin yüksek ve miktarının da sınırlı olması dezavantajdır. Ticari kitler sağladıkları konsantrasyonlarına göre düşük (2,5-3 kat) ve yüksek konsantrasyon (5-9 kat) sağlayanlar şeklinde iki gruba ayrılmaktadır (Dhurat ve Sukesesh 2014).



Şekil 1. PRP tedavisinde PRP elde edilme süreci (Reddy ve ark 2018'den esinlenilmiştir).

Yapılan çalışmalarda manuel PRP hazırlamada farklı birçok yöntem belirtilmektedir. Bu manuel yöntemlerin farklılıkları; santrifüj esnasında dakikadaki dönüş hızı/süresi, santrifüj işleminin hızlanması, rotor merkezi ile partiküllerin arasındaki mesafe gibi parametrelerden kaynaklanmaktadır (Dhurat ve Sukesesh, 2014). Doku yenilenmesi (rejenerasyon) için kullanılacak PRP'nin hazırlanma aşaması şu şekildedir. Kanın alınması, PRP'nin ayrılması ve PRP'nin aktive edilmesi. PRP, tedaviden hemen önce hastanın kendisinden alınan venöz kanın santrifüj edilmesiyle elde edilir. Venöz kanın alınma süresinin uzaması sonucunda PRP içeriğindeki platelet yoğunluklarında azalma olduğu görülmüştür. Bu nedenle kan alınırken geniş lümenli iğneler kullanılmalıdır. Geniş lümenli iğne kullanmadaki amaç plateletlerin aktive olmalarını engellemektir (Waters ve Roberts 2004, Dhurat ve Sukesesh 2014).

Kan, antikoagülan bir madde kullanılarak (sodyum sitrat ya da asit sitrat dekstroz-A (ACD-A) toplanır. Antikoagülan olarak etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) kullanımı platelet zarına zarar verebileceğinden tavsiye edilmemektedir. Plateletlerin teşhis için yapılacak incelemelerinde antikoagülan olarak genellikle sodyum sitrat; aferez işlemlerinde ise ACD-A aferez kullanılmaktadır. ACD-A antikoagülan olarak PRP hazırlama işleminde sık kullanılmaktadır. PRP için ACD-A kullanıldığında antikoagülan/kan oranı 2/8; sodyum sitrat da ise 1/9 olmalıdır (Marx 2001, Dhurat ve Sukesesh 2014). Daha sonra kan, farklı süre (4–20/ dakika), farklı hız (100–3000×g), farklı ısı (12°C–26°C) ve farklı santrifüj işlem döngüsü (1 veya 2) gibi değişik protokoller kullanılarak santrifüj yapılır. Bu değişik protokollerle PRP' deki platelet konsantrasyonu 5 ila 9 kat arasında herhangi bir yerde

zenginleştirilir. Tüpteki kan santrifüj sonrasında üç kısma ayrılır. Alt kısımda eritrositler (RBC), orta kısımda trombosit ve lökositler, üst kısımda ise plazma (gradyanlı, trombosit konsantrasyonları) yer alır. Manuel yöntemler kullanılarak tek veya çift santrifüj işlemleri ile PRP hazırlanabilmektedir. Düşük ısıda plateletler aktive olabileceği için santrifüj işlemlerinin oda ısısında yapılması önerilmektedir (Dhurat ve Sukesh 2014). Ayrıca hazırlanan PRP'nin ilk 8 saat içinde kullanılması önerilmektedir. Daha uzun süre sonunda yapılan PRP'nin istenilen klinik etkiyi göstermediği gözlenmiştir (Arora ve ark 2009).

2.3. PRP'nin Sınıflandırılması

Kullanılan parametrelerin ve klinik uygulamaların farklılıkları dikkate alındığında PRP; aktif, aktif olmayan, lökositten zengin ve lökositten fakir olarak dört başlık altında sınıflandırılmaktadır. Aktif PRP, trombositlerin granüllerinde bulunan sitokinlerin salınmasına neden olan kalsiyum klorür (trombinli ya da trombinsiz) kullanılarak hazırlanmaktadır. Aktivasyonu yapılmamış PRP preparatlarında, bağ dokusundaki trombositleri etkinleştiren intrinsik kollajen, tromboplastin ve trombosit unsurları bulunur. Ayrıca PRP'de lökositlerin olması, enfeksiyonun engelleyebileceği yumuşak doku iyileşmesinin ve onarımının geliştirmesine, bakteri üremesinin engellemesinde etkili olmaktadır (Reddy ve ark 2018).

Yine PRP'yi sınıflandırmak için yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Sınıflandırmalarda şu parametreler kullanılmıştır. PRP hazırlama (santrifüj, antikoagülan kullanımı vb), PRP içeriği (trombosit, lökosit ve growth faktörler) ve klinik uygulamalar. En sık kullanılan sınıflama ise PRP'nin içerdiği lökosit ve fibrine göre yapılandır (Dohan Ehrenfest ve ark 2014):

1. Saf, PRP (*pure platelet rich plasma* (P-PRP): İçeriğinde lökosit olmayan, aktive edildiğinde düşük konsantrasyonlu fibrin ağı bulunan solüsyonlardır.

2. Lökosit ve plateletten zengin plazma (L-PRP): İçeriğinde lökosit olan, fibrin konsantrasyonu düşük preparatlardır. Piyasadaki mevcut kitlerin çoğu bu gruptadır.

3. Saf, trombositten zengin fibrin (P-PRF): İçeriğinde lökositler bulunmaz ve yüksek yoğunluklu fibrin ağına sahiptir.

4. Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-PRF): İçeriğinde lökositler ve yüksek yoğunluklu fibrin ağı bulunmaktadır.

PRP tedavisinin amacı vücudun kendini onaran, iyileştiren mekanizmaları aktive etmektir. Plateletler iyileşme sürecinde sahip oldukları büyüme faktörleri ve biyoaktif maddeleri salgılayarak önemli etki göstermektedir.

PRP'nin içerdiği bu faktörlerin pıhtılaşma, inflamasyon, hücrelerin farklılaşmasında, yeni damarların oluşması ve gelişmesinde (anjiogenez), proliferasyon ve yeniden şekillenmeyi artırıcı etkileri oldukça önemlidir. Söz konusu biyoaktif moleküller sinerjik olarak çalışır. Böylece lokal hücrelerde migrasyon, proliferasyon, kollajen ve diğer hücre dışı matris proteinlerinin sentezi, hatta hücre fenotipi ve düzeninin değişiminde etkili olurlar (Zhu ve ark 2013).

2.4. PRP Tedavisinin Etki Mekanizmasını Özetleyecek Olursak:

1. Angiogenezi yani yeni kan damarlarının oluşumunu ve doku onarımını ve iyileşmeyi hızlandırır,
2. Uygulama yerinin yakınında bulunan hücrelerdeki iyileştirici faktörleri aktive eder,
3. Kök hücreleri uygulamanın yapıldığı bölgeye çeker (hızlı onarım ve iyileşme için),
4. Enflamasyon süreçlerini düzenler,
5. Sağlıklı dokuların korumasını sağlar,
6. Yeni doku oluşumu ve gelişimini destekleyen altyapıyı meydana getirir (Tobita ve ark 2015).

2.5. PRP'nin Avantaj ve Dezavantajları

PRP; kök hücre, ekstrakorporal şok dalgası (ESWT), proloterapi rejeneratif tedavi yöntemlerinden olup amacı vücudun mevcut onarım ve iyileşme mekanizmalarını aktive etmektir. Bu açıdan değerlendirildiğinde geleneksel tedavi yöntemlerinin aksine PRP tedavi yönteminin temel prensibi enflamasyonu baskılamak değil tetiklemektir. Bununla birlikte PRP'nin içeriğinde lökosit olup olamaması hala tartışılan bir husustur. İçeriğinde lökositlerin olması inflamasyonun tetiklemesine ve tedavinin sonuçları üzerine olumsuz etkileri olacağını savunan farklı görüşler bulunmaktadır (Dohan Ehrenfest ve ark 2014). PRP tedavisini özellikle nötrofiller ile lenfositlerin (CD8) olumsuz etkileri olabileceği; nötrofillerin infiltrasyonu ile hasarlı bölgede oksijen radikallerinin artması sonucunda mevcut hasarın artılabileceği; yoğun şekilde fibrozise neden olacağı için iyileşmenin engellenebileceği belirtilmektedir (DeLong ve ark 2011). Bu görüşlerin yanı sıra büyüme faktörü salınımının artması, ağrı kesici mediatörlerin salınması ve doğal antimikrobial etkinin görülmesi için PRP'nin bir miktar lökosit içermesi gerektiğini savunanlar da bulunmaktadır. Araştırmacılar, lökositler tarafından salınan antiinflamatuvar sitokinlerin ve opioid peptidlerin

enflamasyonu düzenlemesiyle birlikte somatik ağrının azaldığının düşünmektedirler (Dohan Ehrenfest ve ark 2014).

Tedavi edici uygulamalar için PRP kullanımının koruyucu herhangi bir maddeye ihtiyaç olmaması, kolayca ve hemen hazırlanması çok bir büyük avantajdır. PRP, başka herhangi bir değişiklik yapılmadan kendi hücrelerini kullanmayı içerdiğinden güvenli ve doğal kabul edilmektedir (Lyras ve ark 2010).

PRP'nin önemli dezavantajı bulunmamaktadır. Bununla birlikte bazı durumlarda PRP'nin uyguladığı enjeksiyon yerinde enfeksiyon, sinirlerde veya kan damarlarında yaralanmalar olabilmektedir. Enjeksiyonun yapıldığı bölgede skar doku oluşumu ve kalsifikasyon olduğu da bildirimler arasındadır. Yine hastaların bazılarında enjeksiyonun yapıldığı yerde, ayrıca daha derin kısımlarda (kas veya kemikte) akut ağrıya veya sızıya yol açtığı gözlenmiştir. Bağışıklık sistemi zayıf olan ya da hastalıkları önceden teşhis edilmiş olan hastaların hasar gören bölgedeki enfeksiyona daha duyarlı oldukları görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda, zenginleştirilmiş PRP fraksiyonları uygulanan kişilerin birkaçında alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. PRP'nin damardan verildiği durumlarda atardamar veya toplardamarlara zarar vererek kanın pıhtılaşmasına yol açma ihtimali de bulunmaktadır (Lyras ve ark 2010, Reddy ve ark 2018).

3. Kök Hücre (Stem Cell, SC)

Kök hücreleri veya Stem Cell olarak bilinen hücreler, farklı özelleşmiş hücre tiplerine dönüşebilen, rejenerasyon özelliğine sahip, *in vivo* veya *in vitro* ortamda uygun şartlar sağlandığında birçok farklı hücreye farklılaşan hücreler olarak bilinmektedirler (Zakrzewski ve ark 2019). SC'leri diğer hücrelerden farklı yapan en önemli iki özelliği bulunmaktadır;

1. Bölünebilme, proliferasyon (çoğalabilme) ve rejenerasyon (yenilenebilme)

2. Farklılaşabilme (Sağsöz ve Ketani 2008).

PRP'den farklı olarak, SC'ler ya embriyolardan ya da yetişkin dokulardan elde edilen ilkel hücrelerdir. SC'ler kendini yenileme kapasitesine sahiptir ve yetişkin vücudunun 200 kadar farklı hücre tipine farklılaşabilmektedir (Godberg 2014). SC, bu özelliklerinin yanı sıra doku hasarı bölgesinde iyileşme sürecini hızlandıran belirli büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımını artırır. SC'nin terapötik uygulamaları, PRP uygulamalarının hiçbir fayda sağlamadığı hemen hemen her doku veya organdaki hasarlı hücreleri değiştirerek birçok dejeneratif ve inflamatuvar durumun tedavi edilmesini içermektedir (Reddy ve ark 2018).

Bu konuda yapılan son araştırmalarda, geleneksel ilaçlarla tedavi edilmeyen yetişkinlerin SC (ASC) temelli tedavilerin kullanımına dikkat çekilmektedir. Dokuda yerleşik yetişkin progenitör SC'ler, rejeneratif tıp ve kanser tedavilerinde transplantasyon için potansiyel hücre kaynakları nedeniyle klinik öneme sahiptir (Reddy ve ark 2018). Progenitör SC'ler diğer hücre tiplerine kolayca farklılaşma, sınırsız kendini yenileme, hasarlı veya hastalıklı dokuları yenilemek için veya kayıp hücrelerin yerine konulmasında büyük umut vaat etmektedirler (Deepak ve ark 2014).

3.1. Kök Hücre Tipleri

Kök hücre (SC) tedavisi, 2000'li yılların başından itibaren insanlarda kullanılmaya başlanmıştır. SC'lere multi potent hücreler de denilmektedir. SC'ler verildikleri dokulardaki hücrelere dönüşerek, o dokuda yer alan hücrelerin benzer fizyolojik ve morfolojik özelliklerini taşımaya başlarlar.

SC'ler oluşum yerine yani kökenlerine göre iki ayrı başlıkta incelenmektedir; embriyonik SC'ler (ESC'ler) ve embriyonik olmayan (yetişkin) SC'ler (ASC). Embriyonik olmayan kök hücreler ise kendi içerisinde dörde ayrılmaktadır:

- 1- Olgun kök hücreler (dokuya zgnleşmiş, postnatal kök hücre)
- 2- Hematopoetik kök hücreleri
- 3- Fötal kök hücreler
- 4- Kadavradan elde edilen kök hücreler. Bu hücrelerden köken alan hücrelerin çoğalma hızının ise kadavranın yaşıyla ters orantılı olduğu kaydedilmektedir (Sağsöz ve Ketani 2008).

Embriyonik kök hücreler; blastosistin iç kısmında bulunan ve embriyonun gelişim döneminin erken safhasında yer alan hücrelerdir (Tekeli ve ark 2016). ESC'ler, birçok embriyo dokusunun ortaya çıktığı blastosist epiblastından türetilirken, ASC'ler yetişkin organlarında lokalize şekildedir . Burada bu hücreler doku rejenerasyonu sırasında hasarlı hücrelerin yerini alma işlevini gerçekleştirmektedirler (Zakrzewski ve ark 2019). SC'ler transdiferansiyasyon yani hücrelerin kendilerinden çok farklı hücre veya doku gruplarına dönüşebilme yeteneklerine göre totipotent, pluripotent, multipotent ve unipotent olarak dört alt tipte sınıflandırılmaktadırlar (Larijani ve ark 2012, Zakrzewski ve ark 2019). Totipotent ve pluripotent tipleri bulunan ESC'ler, endoderm, mezoderm ve ektoderm olmak üzere  germ tabakasının hücrelerine farklılaşma yeteneğine sahiptirler. ASC'ler ise multipotenttirler ve herhangi bir germ tabakasının farklılaşmış hücrelerine dönüşebilirler (Alison ve Islam 2009). Unipotent SC'ler ise multipotent hücrelerden kaynaklanır ve belirli doku tipine farklılaşabilirler. Örneğin,

insan kalbinde bulunan kardiomyositlerin öncüleri veya iskelet kasları için karakteristik uydu hücreleri, spesifik dokuya farklılaşabilme yeteneğine sahiptirler (Reddy ve ark 2018).

Kök Hücre Tipleri	Totipotent (Embriyonal dönem)	Pluripotent (Embriyonal dönem)	Multipotent (Fötal dönem ve sonrası)
Özellikleri	Bir canlıyı oluşturabilen hücreler	Vücutta bulunan tüm hücrelere farklılaşabilen hücreler	Bazı hücrelere farklılaşabilen hücreler
Örnekler	Zigottan itibaren ilk 3 güne kadarki embriyo hücreleri	Yaklaşık 5-14 günlük blastositler	Fötüs dokusu, kordon kanı, yetişkin hücreler

Embriyonal dönemde kök hücreler birçok doku tipine farklılaşma yeteneğine sahiptir. Yetişkin kök hücrelerin farklılaşma yeteneği ise buldukları doku ile sınırlı olup ancak uygun koşullar bulunduğu takdirde bazıları farklılaşabilme yeteneğine sahiptirler. Bu özellik kemik iliği, deri ve yağ dokusundan köken alan yetişkin kök hücrelerde (kıkırdak, tendon, kemik, kas ve yağa farklılaşabilirler) bulunmaktadır. Tedavide uygulama esnasında hastanın kendi hücresi kullanıldığı için immun sistem ile ilgili herhangi bir problem yaşanmamaktadır.



3.2. Kök Hücre İzolasyonu

Çoklu hücre hatlarına farklılaşma yeteneklerinden dolayı terapötik amaçla SC'lerin kullanımı, 1960'lardan itibaren önerilmeye başlanmıştır (Tomoyasu ve ark 2007). SC'ler aseptik ortam gerektiren dikkatli izolasyon ve kültürlenme ile elde edilmektedirler. SC'ler ya kemik iliğinden ya da yağ dokusundan çıkarılır ve bazen trombositlerle birlikte kullanılır. Bir kez izole edildiğinde, SC'ler çeşitli hücre tiplerine dönüşme yeteneklerini

koruyabilirler. Şimdiye kadar, SC'leri izole etmek ve karakterize etmek için standart bir prosedür olmamakla birlikte, onları tanımlamak için spesifik belirteçler mevcuttur (Potdar ve Jethmalani 2015). Mezenşimal SC'ler (MSC'ler), immünomodülatör özelliklerinden dolayı rejeneratif tıpta oldukça detaylı bir şekilde incelenen üzerinde durulan hücre tipleridir. Bu konuda gerçekleştirilen çalışmalarda, MSC'nin osteositlere, adipositlere, miyositlere ve kondrojenik soy hücrelerine farklılaşma kapasitesine sahip olduğu ortaya konmuştur (Reddy ve ark 2018).

Embriyonal kök hücrelerinin elde edilmesi ise çeşitli şekillerde olabilmektedir. Örneğin, anne yumurtasının laboratuvar ortamında sperm ile döllenmesi sonucu meydana gelen embriyolardan olabileceği gibi insanlarda istek üzerine sonlandırılan gebeliklerden de elde edilebilir (Karakaya 2013). Ayrıca embriyonik SC elde etmenin bir başka yolu ise somatik hücre çekirdek transferi (SCNT) yöntemidir (Gülbey 2016).

3.3. Kök Hücrenin Klinik Uygulamaları

Kök hücrelerin tedavide kullanılmasındaki temel amaç mevcut bir hastalığı ya da durumu iyileştirmek veya önlemektir (Mahla 2016). 2016'dan beri, yaygın olarak kullanılan kök hücre tedavisi, naklidir. Hematopoietik kök hücre nakli genellikle kemik iliği nakli şeklindedir. Bununla birlikte bu kök hücreler doğumda bebeğin göbek kordonunda bulunan kandan da elde edilebilmektedir. Ayrıca kök hücrelerin elde edilebileceği farklı kaynaklar geliştirmenin yanında kalp rahatsızlıkları, nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet gibi oldukça yaygın karşılaşılan problemlerde kök hücre tedavisinden faydalanmak için araştırmalar devam etmektedir (Lyon 2018).

SC kullanımının tıbbi açıdan çok fazla yararları olmasına karşın, birçok hastalıkta kullanım alanı hala araştırma aşamasındadır. Pratikte uzun süreli kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. SC'lerin bağışıklık sisteminde oldukça güçlü düzenleyici rolü bulunmaktadır. PRP temelli yaklaşımla karşılaştırıldığında, PRP'nin uygun olmadığı birçok dejeneratif hastalığın tedavisinde SC tedavisi umut verici tedavi olarak karşımıza çıkabilir. SC'ler ayrıca diş ve oromaksillofasial dokuların rejenerasyonu ve rekonstrüksiyonu gibi dişle ilgili birçok bozukluğun tedavisinde diş hekimliğinde kullanılmaktadır (Mitsui ve ark 2003, Lozito ve ark 2009). MSC'lerin kan ve lenfanjiyogenez desteklediği, endotelial hücrelerin ve perisitlerin öncüleri olarak hareket ederek teşvik ettiği bildirilmektedir. MSC'lerin hücrel farklılaşma, immün modülasyon, neovaskülarizasyon ve yeniden epitelizasyonu yönlendiren büyüme faktörlerinin üretimi ile yara onarımını düzenlediği bilinmektedir (Sankaranarayanan ve ark 2007, Reddy ve ark 2018).

Bu gün insanlarda kullanılan otolog erişkin kök hücre kaynaklarını aşağıdaki şekilde sınıflandırabiliriz;

1. Kemik iliğinden kök hücre elde etmek için kemiğe, genellikle femur ve iliak krete mekanik bir işlem uygulanmaktadır.

2. Yağ doku (adipoz); liposuction yöntemi ile ayağ dokunun alınarak izole edilmesi ve saflaştırılması gerekmektedir.

3. Kan, kan nakline benzer şekilde verilir. Donörden alınan kanın içinden geçerken kök hücrelerin filtre edildiği "ferez" vasıtasıyla saflaştırılması ile elde edilmektedir.

Yukarıdaki üç kaynağın yanı sıra doğumun hemen sonrasında göbek kordonunda bulunan kandan da kök hücreler elde edilebilmektedir. Tüm kök hücre tipleri otolog yani kişinin kendisinden elde edildiği için risksizdirler ve elde edildikten sonra kök hücre bankalarında saklanarak istenildiği zaman kullanılabilirler. Fakat son yıllarda yapılan kanser araştırmalarında otolog kök hücre kullanımının tedavi için risk teşkil edebileceği bildirilmektedir (Tuch 2006).

3.4. Kök Hücre Tedavisinin Avantajları

SC temelli tedaviler, birçok dejeneratif ve inflamatuvar hastalığın tedavisi için güçlü bir araç olarak ortaya çıkmaktadır. Kaybedilen yeni dokuya farklılaşmanın yanı sıra onarım yanıtında da koordine olurlar. SC hastalardan izole edilebilir ve otolog transplantasyona uygun olabilmektedir. Tek izolasyon ile tedavi, hastalar için ömür boyu hücre deposu sağlayabilir. Ayrıca SC, yara iyileşmesini artırabilen ve skar oluşumunu azaltabilen önemli genleri aşırı ifade etmek için genetik olarak modifiye edilebilir (Duailibi ve ark 2004).

3.5. Kök Hücre Tedavisinin Dezavantajları

SC, hasarlı dokuyu yenilemede PRP'ye göre avantaj sağlasa da, uygulamada SC kullanımında bazı endişeler bulunmaktadır. SC'nin kendini yenileme ve farklılaşmaya yönelik eğilimi yine MSC'nin *in vivo* davranabileceği, uygulamanın yapılacağı alanın çevresini de etkileyebileceği ve bunun da bir kültür popülasyonunun nasıl genişlediğini yorumlamayı zorlaştıracığı bildirilmektedir. SC'nin izolasyonu ve karakterizasyonu oldukça önemlidir. Çünkü izole edilen SC'ler düşük hayatta kalma oranlarına sahip olabilmektedirler. Ayrıca kültürlenmesi esnasında SC'nin kontamine olmaması için oldukça deneyimli personel gerekmektedir. SC'nin mikrobiyal kontaminasyon olasılığı, özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda komplikasyonlara yol açabilir. Bunun yanı sıra yapılan bazı araştırmalarda,

adipoz kökenli MSC'lerin zamanla genetik stabilitesini kaybettiği ve tümör oluşumuna eğilimli olduğu gösterilmektedir (Chen ve ark 2009). Spesifik uygulamaya bağlı olarak, SC, klinik olarak kullanılmadan önce uygun hücre tiplerine ayrılmalıdır. Tedavinin başarısızlığı zararlı komplikasyonlara neden olabilir (Reddy ve ark 2018)

4. PRP ve SC Tedavileri Arasındaki Farklılık

Hem PRP hem de SC temelli tedaviler, hasarlı dokunun normal işlevini yerine getirmesini sağlamada benzer işlevleri gerçekleştirse de, hazırlık prosedürleri ve işlevsellikleri arasında büyük bir fark bulunmaktadır. SC, yetişkin dokularından izole edildikten sonra karmaşık ortamlarda kültürlenir ve terapötik olarak kullanılmadan önce büyümeleri için birkaç haftaya ihtiyaç duyar. PRP'nin hazırlanması ise SC'nin aksine oldukça basittir ve kandan hızlı ayrılmayı içermekle birlikte SC içermez. Ancak, SC temelli tedavilerle karşılaştırıldığında, PRP'nin iyileştirici etkinliği ile rejeneratif potansiyeli oldukça düşüktür ve bu tür dokularda bulunan hücreler ile sınırlı kalmaktadır. Fakat PRP'nin işlev benzerliği ve hızlı hazırlanmasından dolayı hala birçok klinisyen, SC temelli tedavilere benzer olduğunu ileri sürerek, hastalarını PRP tedavisini tercih etmeye yönlendirmektedir (Reddy ve ark 2018).

Tablo1. Trombositten zengin plazma (PRP) ve kök hücre (SC) tedavisi arasındaki farklar

	PRP uygulaması	Kök Hücre (SC) Tedavisi
Kaynak	Venöz kan	Embriyo, kemik iliği, diğer dokular
İçerik	Büyüme faktörleri, sitokinler	Farklılaşmamış hücreler
Etki Mekanizması	Anti-inflamatuvar ve rejeneratif potansiyel	Çok sayıda hücre tipine farklılaşma, immün baskılamaya ve anti inflamatuvar etki, dokularda rejenerasyon
Etkinliği	Daha genç hastalarda minimum yan etkiler ile etkili olması	PRP uygulamasına göre daha umut verici sonuçlar vermesi ve osteoartritlerde yaygın kullanımı
Komplikasyonları	SC tedavisine göre çok az yan etkiler gözlenmesi	Çoğunlukla ağrı ve şişliklerin görülmesi, teorik olarak kök hücrelerinin karsinojenik etki oluşturma riski

5. Sonuç

PRP ve SC birçok hastalık için umut verici bir tedaviyi temsil etse de, tedavilerin gerçek etkinliğini belirlemek için hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmaların kullanıldığı büyük ölçekli klinik denemeler gereklidir.

6. Referanslar

- DeChellis, D.M., Cortazzo, M.H. (2011). Regenerative medicine in the field of pain medicine: Prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy-Theory and evidence. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 15, 2, 74-80.
- Reddy, S.H.R., Reddy, R., Babu, N.C., Ashok, G.N. (2018). Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: A review on pros and cons of the Technologies. *J Oral Maxillofac Pathol*. 22(3): 367-374.
- Dohan Ehrenfest D.M., Rasmusson, L., Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte – And platelet-rich fibrin (L-PRF) *Trends Biotechnol*. 27:158-167.
- Anitua, E., Prado, R. (2019). Addressing Reproducibility in Stem Cell and PRP Therapies. *Trends in Biotechnology*. 37, 4, 340-344.
- Chao, L., Murray, M.M., Vavken, P. (2014). Platelet-rich plasma (PRP) in ligament and tendon repair. Pp: 187-201. Doi: 10.1007/978-3-642-40117-6_8.
- Tobita, M., Tajima, S., Mizuno, H. (2015). Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: stem cell transplantation methods that enhance stemnes. *Stem Cell Research and Therapy*, 6: 215.
- Dhillon, R.S., Schwarz, E.M., Maloney, M.D. (2012). Platelet-rich plasma therapy-future or trend? *Arthritis Res Ther*, 14:219.
- Dohan Ehrenfest, D.M., Andia, I., Zumstein, M.A. (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin- PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J*, 8;4:3-9.
- Zhu, Y., Yuan, M., Meng, H.Y. ve ark. (2013). Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage*, 21:1627-1637.

- DeLong, J.M., Beitzel, K., Mazzocca, A.D. ve ark. (2011). Update on platelet-rich plasma. *Curr Orthop Pract*, 22:514-522.
- Mehta, S., Watson, J.T. (2008). Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma*, 22:432-438.
- Redler, L.H., Thompson, S.A., Hsu, S.H., Ahmad, C.S., Levine, W.N. (2011). Platelet-rich plasma therapy: A systematic literature review and evidence for clinical use. *Phys Sportsmed*. 39:42–51.
- Alsousou, J., Ali, A., Willett, K., Harrison, P. (2013). The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Platelets*. 24:173–182.
- Golebiewska, E.M., Poole, A.W. (2015). Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev*; 29:153-162.
- Kawase, T., Okuda, K., Wolff, L.F., Yoshie, H. (2003). Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stitthe mulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells *in vitro*. *J Periodontol*; 74:858–864.
- Arora, N.S., Ramanayake, T., Ren, Y.F. (2009). Platelet-rich plasma: a literature review. *Implant Dent*, 18:303-310.
- DeLong, J.M., Beitzel, K., Mazzocca, A.D. ve ark. (2011). Update on platelet-rich plasma. *Curr Orthop Pract*, 22:514-522.
- Dhurat, R., Sukesh, M. (2014). Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review. *J Cutan Aesthet Surg*. 7(4):189-197.
- Waters, J.H., Roberts, K.C. (2004). Database review of possible factors influencing point-of-care platelet gel manufacture. *J Extra Corpor Technol*, 36:250-254.
- Marx, R. E. (2001). Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dentistry*;10(4): 225-228.
- Lyras, D.N., Kazakos, K., Agrogiannis, G., Verettas, D., Kokka, A., Kiziridis, G. (2010). Experimental study of tendon healing early phase: Is IGF-1 expression influenced by platelet rich plasma gel? *Orthop Traumatol Surg Res*. 96:381.
- Zakrzewski, W., Dobrzynski, M., Szymonowicz, M., Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Research and Therapy*, 10:68, <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>.
- Alison, M.R., Islam, S. (2009). Attributes of adult stem cells. *J Pathol*. 217:144–160.

- Sağsöz, H., Ketani, A. (2008). Kök Hücreler. Dicle Üniv Vet Fak Derg 1 (2): 29 – 33.
- Tekeli, S., Naghavi, E. A., Gökçe, B., Sır, G., Yiğittürk, G., Çavuşoğlu, T., Uyanıkgil, Y. (2016). Kök Hücreler; Mezenkimal Kök Hücreler ve Güncel Klinik Uygulamaları. FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi 2016;1(2):72-83.
- Godberg, M. (2014). The Dental Pulp: Biology, Pathology, and Regenerative Therapies Edited by Michel Goldberg. Ch. 16. France: Springer Berlin Heidelberg; Pulp stem cells: Niche of stem cells; 219–236.
- Deepak, P., Dhirendra, S., Sonal, M., Subha, R.D., Gagan, M., Pranshu, S. (2014). Stem cells in dental and maxillofacial surgery: An overview. *EJDTR*. 3:195–198.
- Larijani, B., Esfahani, E.N., Amini, P., Nikbin, B., Alimoghaddam, K., Amiri, S., Malekzadeh, R., Yazdi, N.M., Ghodsi, M., Dowlati, Y., Sahraian, M.A., Ghavamzadeh, A. (2012). Stem cell therapy in treatment of different diseases. *Acta Medica Iranica*. 2012:79–96.
- Tomoyasu, A., Higashio, K., Kanomata, K., Goto, M., Kodaira, K., Serizawa, H. (2007). Platelet-rich plasma stimulates osteoblastic differentiation in the presence of BMPs. *Biochem Biophys Res Commun*. 361:62–67.
- Potdar, P.D., Jethmalani, Y.D. (2015). Human dental pulp stem cells: Applications in future regenerative medicine. *World J Stem Cells*. 7:839–851.
- Karakaya, A. (2013). Türkiye’de İnsan Embriyosundan Elde Edilen Kök Hücreler Üzerinde Yapılan Çalışmalarda Etik Sorunlar. Yüksek Lisans Tezi YÖK Tez sorgulama no: 356404.
- Gülbey O. (2016) Kök hücre tedavisi ile ilgili etiksel kaygılar (<https://www.fizikist.com/kok-hucre-tedavisi-ile-ilgili-etiksel-kaygilar>). Erişim tarihi: 05.10.2022.
- Mahla, R.S. (2016). "Stem cells application in regenerative medicine and disease threapeutics". *International Journal of Cell Biology*. (7): 1-24.
- Lyon, L. (2018). "Stem cell therapies in neurology: the good, the bad and the unknown". *Brain*. 141 (10): e77.

- Mitsui, K., Tokuzawa, Y., Itoh, H., Segawa, K., Murakami, M., Takahashi, K. (2003). The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells. *Cell*. 113:631-642.
- Lozito, T.P., Kuo, C.K., Taboas, J.M., Tuan, R.S. (2009). Human mesenchymal stem cells express vascular cell phenotypes upon interaction with endothelial cell matrix. *J Cell Biochem*. 107:714–722.
- Sankaranarayanan, S., Ramachandran, C., Padmanabhan, J., Manjunath, S., Baskar, S., Senthil Kumar, R. (2007). Novel approach in the management of an oral premalignant condition- A case report. *J Stem Cells Regen Med*. 3:21.
- Tuch, B.E. (2006). "Stem cells-a clinical update". *Australian Family Physician*. 35 (9). ss. 719-721.
- Duailibi, M.T., Duailibi, S.E., Young, C.S., Bartlett, J.D., Vacanti, J.P., Yelick, P.C. (2004). Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cells. *J Dent Res*. 83:523.
- Chen, M., Przyborowski, M., Berthiaume, F. (2009). Stem cells for skin tissue engineering and wound healing. *Crit Rev Biomed Eng*. 37:399-421.

insoc

Scientific Researches in Health Sciences

CHAPTER 12



Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT)
(Muhammet Lutfi Selçuk)

Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT)

Muhammet Lütfi Selçuk

*Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü*

1. Giriş

X ışınlarının Wilhelm C. Röntgen'in 1895'te keşfinden bu yana, kısa sürede tıbbi ve tıbbi olmayan uygulamalar için kullanıldığı görülmektedir. İlk zamanlarda x ışınlarının dokulara değişen derecelerde nüfuz etme yeteneği kullanılarak iki boyutlu (2D) görüntüler elde edilmekte ve değerlendirme yapılmaktaydı. Bu bir boyuttaki bilgi kaybı görüntülerin yanlış yorumlanmasına neden olabilmekteydi. Bu dezavantajın önüne geçebilmek için transversal eksenli teknikler geliştirildi. Özel bilgisayar algoritmaları kullanılarak üç boyutlu (3D) hacim yeniden oluşturuldu ve bilgisayarlı tomografi (BT) olarak isimlendirildi (Cnudde & Boone, 2013; Kastner & Heinzl, 2019). Yunanca tomo (kesit) ve graphy (görüntü) kelimelerinin birleşiminden alan bilgisayarlı tomografi teorisi 1963 yılında Cormak tarafından ortaya atılmış ve radyolojide yeni bir çığır açmıştır. Bilgisayarlı tomografi ile ilgili ilk başarılı klinik uygulamalar 1967 yılında G.Hounsfield tarafından gerçekleştirilmiş ve 1971 yılında hastanelerde uygulanmaya başlanmıştır (Robb, 2006).

Bilgisayarlı tomografi uzaysal çözünürlükte ve görüntü yeniden oluşturma sürelerinde önemli gelişmelerle birlikte son 20 yılda hızlı bir büyüme dönemi gösterdi. Sadece sağlık alanında değil aynı zamanda malzeme laboratuvarlarında yaygın kullanılan bir araç haline geldi. Başlangıçta ağırlıklı olarak görsel yargıya dayalı teşhislerin yapılabileceği 3D görüntülerin elde edilmesi için kullanılırken, yakın zamanda nicel analiz yoluyla bu görüntülerden temel malzeme bilimi parametrelerini çıkarmaya yönelik olarak da kullanıldığı görülmektedir (Jacques et al., 2013; Maire & Withers, 2014).

X-ışınları herhangi bir nesneden geçerken saçılma ve emilimden dolayı güç kaybına uğramaktadır. Bilgisayarlı tomografinin çalışma prensibi nesnelerin herhangi bir yerinden geçen kolimasyonlu X ışınlarının absorbe olmayan kısmının detektörler tarafından tespit edilerek bölgesel kesitlerin izdüşümlerini elde etmesine dayanmaktadır. Bilgisayarlı tomografi cihazı ile elde edilen tek boyutlu veriler (sinyaller) işlenerek iki boyutlu çok sayıda kesit görüntüleri haline getirilir. Faz kontrastının ya da kontrast madde içeren sıvıların incelenen yapının içine verilmesiyle de ayrıntılı görüntüler elde

edilebilmektedir (Dayan, Beşoluk, Eken, Aydoğdu, & Turgut, 2019; Maire & Withers, 2014).

Yıllar getike, BT tarayıcıları görüntü kalitesi, görüntüleme hızı ve dokularda biriken radyasyon dozu açısından büyük lde iyileştirildi. Teknolojik ilerlemelerin ardından, ikili enerjiye ve enerji seçiciliğe yönelik son gelişmelerle birlikte farklı nesil BT tarayıcıları tasarlandı. Zamansal znrlk 100 ms'den daha az bir seviyeye yükseldi. Buna karşılık, uzaysal znrlk, araştırılan nesnenin büyüklüğünden dolayı birkaç yüz mikrometre ile sınırlı kaldı (Barber et al., 2011; Cnudde & Boone, 2013). Klinik BT tarayıcılarının kullanılan x-ışınları nedeniyle yüksek dozlarda kullanılamaması, nispeten düşük geometrik zmlleme kapasitesi nedeniyle 1 mm^3 ile sınırlıydı. Bu da kk dokuların incelenmesinde daha yüksek kaliteli znrlkte görüntü elde etme ihtiyaı ortaya ıkardır. Yaşam bilimlerinde tahribatsız, hızlı ve güvenilir görüntüleme yöntemlerine olan talep ve tüm organizma topografyası içindeki doku organizasyonunu ortaya çıkarmak için mikron altı seviyelerde znrlğe sahip mikro bilgisayarlı tomografiler (mikro-BT) kullanılmaya başlandı (Schambach, Bag, Schilling, Groden, & Brockmann, 2010).

2. Mikro-BT ve BT'den Farkı

Mikro bilgisayarlı tomografi (mikro-BT), numunelerin üç boyutlu olarak hızlı bir şekilde sayısallaştırılmasını sağlayan, X ışınlarına dayalı tahribatsız bir görüntüleme tekniği olup, bir numunenin iç ve dış özelliklerini görselleştirme yeteneğine sahiptir (Kastner & Heinzl, 2019; Ruf & Steeb, 2020).

Biyomedikal araştırmalarda, mikro-BT kas-iskelet sistemi, nörolojik, kardiyorespiratuar, gastrointestinal araştırmalar ve tedavi etkileri etkilerinin gözlenmesi için yapılan çalışmalar gibi çok çeşitli bilimsel alanlarda kullanılmıştır (Degenhardt, Wright, Horng, Padmanabhan, & Epstein, 2010; Steiner, Synek, & Pahr, 2020). Son yıllarda taksonomi, ekoloji ve gelişim araştırmaları gibi biyolojik alanlarda da kullanılmaktadır (Faulwetter, Vasileiadou, Kouratoras, Dailianis, & Arvanitidis, 2013).

Konvansiyonel tıbbi BT ve mikro-BT arasındaki en büyük fark rotasyonel harekettir. BT'de incelenmek istenen yapı sabit kalırken, X-ışını kaynağı ve dedektör sistemi nesnenin etrafında döner. Çoğu mikro-BT sisteminde, X-ışını kaynağı ve dedektör sabit kalmakta, dönen ise araştırılan nesnedir (Cnudde & Boone, 2013). BT'de, bir nesne boyunca bir eksen etrafında birçok görüş açısında X-ışını projeksiyon görüntülerinin elde edilmesini ve ardından bitişik transaksiyel dilimlerin ince tomografik görüntülerinden oluşan bir yığın oluşturmak için bir tomografik yeniden yapılandırma

algoritmasının uygulanmasını içeren üç boyutlu (3B) bir X-ışını görüntüleme yöntemidir. Transaksiyel görüntüler voksellerden oluşur. Bir numune genellikle, sabit bir X-ışını kaynağı ve bir X-ışını görüntüleme dizisinden oluşan bir sistem içinde dikey bir eksen etrafında döndürülerek taranır. Canlı hayvanlar genellikle yatay olarak konumlandırılır ve X-ışını kaynağı ve görüntüleme dizisi hayvanın içinden yatay bir eksen etrafında döndürülerek taranır. Mikro-BT terimi yaygın olarak milimetre altı vokal çözünürlüğüne sahip BT tarayıcıları için kullanılmaktadır (Ritman, 2011). İn vivo küçük hayvan görüntüleme için kullanılan birçok mikro-CT tarayıcı mevcuttur. Bununla birlikte, bu tarayıcıların farklı fonksiyonel özellikleri ve incelenecek nesneye göre farklı görüntüleme ihtiyaçları dikkate alınarak birçok kurulum yapılabilmektedir (Ruf & Steeb, 2020).

BT'de daha küçük nesnelere özellikle küçük hayvanların taranmasında organ başına vokal sayısı insan BT görüntülerinde elde edilene benzer olacak şekilde ölçeklendirilmektedir. Küçük hayvanların kalp ve solunum hızları insanlardan daha yüksek olduğundan daha net görüntü elde edebilmek için bir dizi boyunca elde edilen artımlı tarama yapılmasını gerektirmektedir. Bu nedenle, kapalı tarama alımında kullanılan tarama verilerini elde etmek için geçen süre 10 dakikadan fazla olabilmektedir. BT tarayıcılarıyla karşılaştırılabilir BT görüntüsü sinyal-gürültü oranı (SNR) sağlamak için hayvanın veya örneğin X-ışınına maruz kalması, en azından vokal hacminin tersiyle orantılı bir miktarda artırılmalıdır. Bu durum canlı hayvanlarda aşırı radyasyona maruz kalma ile sonuçlanabilir. Mikro-BT de $50 \mu\text{m}^3$ 'den düşük vokal çözünürlüğünde, küçük hayvanlardan izole edilmiş organların veya daha büyük hayvanlardan alınan doku biyopsilerinin taranması veya bozulmamış küçük hayvanların yalnızca bir kez taranması için uygundur. BT de büyük dokuların genel yapısı görülürken büyütme oranı arttıkça görüntü netliği kaybolmaktadır. Mikro-BT'de ise vokal boyutu küçük olması ve daha küçük alanların taranabilmesi nedeniyle daha ayrıntılı taramalar yapılabilmektedir (Orhan, 2020; Ritman, 2011).

Yüksek çözünürlüklü X-ışını mikro-BT ilerleme, nesnelere üç boyutlu (3B) yapısını mikrometreden daha küçük çözünürlükte belirlemek için pratik bir yaklaşım sağlamıştır ve gün geçtikçe kullanımının arttığını görülmektedir (Mizutani & Suzuki, 2012; Ruf & Steeb, 2020). Mikro-BT'nin ana avantajı, üç boyutlu görüntülemeyi tahribatsız bir şekilde gerçekleştirme yeteneğidir. Genellikle hızlı görüntüleme için bir sanal 2B dilim yığını olarak depolanan yerel doğrusal zayıflama katsayısının bir 3B dağılımına döndürür. Birçok özel işleme yazılımları (Mimics, Fiji, VGStudio veya Avizo gibi), bu yerel doğrusal zayıflama katsayısına dayalı olarak bu 3B hacmin görsel olarak incelenmesine olanak tanır. Bu görsel inceleme harika bir nitel araç olmasına rağmen, nicel sonuçlar genellikle gereklidir. 3B analizden elde edilen nicel

sonuçlar, bir malzemenin genel dokusu, bileşen hacim fraksiyonları, gözenek ve tane boyutu parametreleri, morfolojisi, yüzey dokusu ve daha pek çok şey hakkındaki verileri içerebilir. 3B hacim boyunca istatistiksel analiz için her türlü parametre de kullanılabilir (Cnudde & Boone, 2013; Ruf & Steeb, 2020; Steiner et al., 2020).

3. Mikro-BT’de Voksel Boyutu

Mikro-BT de belli bir küçük birime kadar yani voksel boyutunda tarama yapılabilir. Bu voksel boyutundan daha küçük olan tüm özellikler, yeniden oluşturulan veri kümesinde ayırt edilemez. Bununla birlikte, kısmi hacim etkisi yoluyla yeniden yapılandırılmış hacme katkıda bulunurlar. Her bir vokselde yeniden oluşturulan değer, o vokselin tam hacmi üzerinden μ 'nin ortalama değeridir. Bu aynı zamanda yapılar arasında bir arayüz içeren vokselleri de etkiler ve bu voksellere bir orta gri değer verir. Bu genellikle veri analizinin doğruluğunu azaltan bir görüntüleme artefaktıdır. Daha spesifik olarak, bu etki, büyük bir yüzey/hacim oranına sahip küçük yapıları ve gözenekleri analiz ederken büyük bir hataya neden olabilir (Keklikoglou et al., 2021; Ruf & Steeb, 2020).

4. Mikro-BT’nin Olumlu Ve Olumsuz Yönleri

Mikro-BT'nin ana avantajlarından biri, tekniğin tahribatsız doğasıdır. Bir nesnenin içini feda etmeden araştırmanıza izin verir. Bu, benzersiz veya değerli nesnelerin, canlı nesnelerin, çevresel değişikliklerin veya mekanik stresin etkisiz altında bir ve aynı numunedeki yapısal değişikliklerin araştırılmasına izin verdiği için çok değerlidir. Mikro-BT aracılığıyla yapısal dinamik süreçlerin izlenmesi büyük bir avantajdır, çünkü numuneler değişen koşullar altında 3B olarak izlenebilir ve analiz edilebilir. Bu da süreçlerin gözenek ölçeği düzeyinde gerçekten görselleştirilmesine olanak tanır. Bununla birlikte, daha önce bahsedildiği gibi, ulaşılabilir voksel boyutu örnek boyutu ile sınırlıdır. Bu genellikle küçük alt numunelerin alınmasını gerekli kılar. Numunenin temsil edilebilirliği, voksel boyutu ile temsili numune boyutu arasında iyi düşünülmüş bir uzlaşmayı gerekli kılacak şekilde, bu işlemle sınırlandırılabilir. Hem amaçlanan hem de amaçlanmayan fiziksel özellikler ve davranış, nesnenin boyutları değiştirildiğinde çoğunlukla değişecektir. Alt numuneyi aldıktan sonra, orijinal numunenin değişmesine neden olacağından istenmeyen bir durumlar ortaya çıkabilir. Yeniden yapılandırılmış alanı genişletmek, yatay olarak kesilmiş verileri yeniden oluşturmak veya mozaik tarama ile sınırlamanın üstesinden gelmek için çeşitli yöntemler mevcuttur, ancak örnek boyutu ve voksel boyutu arasındaki bağlantı devam ettiği için yanlış sonuçlar elde edilebilir. Bu bağlamda dikkate alınması gereken bir diğer etki, numune konumlandırma ve

numune kararlılığıdır. Tomografik rekonstrüksiyon, BT taraması sırasında hareket etmeyen katı bir numune gerektirir. Bazı durumlarda, özellikle çok yüksek uzaysal çözünürlüğe gidildiğinde, bunu başarmak için özel dikkat gerekir (Cnudde & Boone, 2013; Mokso et al., 2012; Orhan, 2020).

4.1 Gürültü Etkisi

Mikro-BT'nin bilgisayarlı tomografi gibi gürültü etkisine maruz kalır. Bu gürültü seviyesinin alt sınırı, algılanan fotonların sayısını etkiler ve pratikte, görüntü gürültüsü, özellikle bir sintilatör kullanıldığında, birçok parametrenin bir fonksiyonudur. Bu olumsuzluk görüntü kalitesini etkileyebilmektedir (Badea, 2018).

4.2 Artefakt Etkisi

Mikro-BT'nin kullanımı sırasında X ışımından kaynaklı artefaktler oluşabilmektedir. Işın sertleşmesine bu artefaktlerden biridir. Bu etkiye, dokunun düşük enerjili X ışınlarının soğurması ve yüksek enerjili X ışınlarının ise dokudan direk geçmesi neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak, numunenin dış bölgelerinde yeniden yapılandırılmış gölge oluşumları görünür. Buda görüntünün birbiri üzerine katlanmasına neden olur. Bu etki ile başa çıkmak için çeşitli yazılım düzeltmeleri mevcuttur. Bu düzeltme yöntemleri çoğu numune için iyi sonuçlar sağlar, fakat farklı malzemeler içeren karmaşık numuneler için başarısız olabilir. Örneğin kemiklere uygulana implant ya da vidalarda bu etki görüleceğinden kaliteli bir görüntü alınmasını zorlaştırır (Orhan, 2020). İkinci bir artefakt, ortak laboratuvar tabanlı BT'deki konik ışından ortaya çıkar. 3B Radon uzayının eksik örnekleme nedeniyle, koninin merkezinden çok uzakta olan dilimler, sözde koni-ışın etkisinden ciddi artefaktlere maruz kalabilir. Numunelerin katmanlı yapılarını ve yüzeylerini araştırırken bu genellikle bir problemdir. Bu etki, yinelemeli yeniden yapılandırma yöntemleri kullanılarak azaltılır ve sarmal tarama yörüngesi kullanılarak tamamen ortadan kaldırılır (De Witte, 2010).

5. Sonuç

Sonuç olarak mikro-BT'nin olanakları giderek daha iyi bilinmesine ve her alanda kullanılabilmesine kullanılmasına rağmen, üstesinden gelinmesi gereken çeşitli zorluklar devam etmektedir. Kısmi hacim etkisi ve numune boyutu ile voksel boyutu arasındaki ilişki gibi ayrıklaştırma etkileri ve sonuçları, mikro-BT kullanımında dikkat edilmesi gereken konulardır. Diğer birçok mikroskobik teknikte olduğu gibi, küçük nesnelere üzerinde yüksek çözünürlüklerde çalışmak, özellikle heterojen malzemelerle çalışırken, iş

akışının sınırlamaları ve optimizasyonu hakkında doğru bilgi gerektirmektedir. Bunların yanında elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntülerin 3B hale getirilmesi ve bu teknikle birlikte kullanılan metotlarla elde edilen verilerin değeri de çok önemlidir. Mikro-BT'nin dokuya zarar vermemesi de yöntemin dikkat çeken diğer bir yönüdür. Teknik olarak yüksek çözünürlüklü Mikro-BT'nin sağlık alanında sunacağı çok şey vardır ve bu tekniğin olanaklarından yararlanabilecek yeni uygulamaları keşfetmek araştırmacılara kalmıştır. Her teknik gibi Mikro-BT'nin sınırlarını bilmek ve onu en uygun şekilde kullanmak önemlidir.

6. Kaynaklar

- Badea, C. T. (2018). Small animal X-ray computed tomography. *Handbook of X-ray imaging: Physics and technology*, 749-774.
- Barber, W. C., Nygard, E., Wessel, J. C., Malakhov, N., Wawrzyniak, G., Hartsough, N. E., . . . Iwanczyk, J. S. (2011). *Energy-resolved photon-counting x-ray imaging arrays for clinical K-edge CT*. Paper presented at the 2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record.
- Cnudde, V., & Boone, M. N. (2013). High-resolution X-ray computed tomography in geosciences: A review of the current technology and applications. *Earth-Science Reviews*, 123, 1-17.
- Dayan, M. O., Beşoluk, K., Eken, E., Aydoğdu, S., & Turgut, N. (2019). Three-dimensional modelling of the femur and humerus in adult male guinea pigs (guinea pig) with computed tomography and some biometric measurement values. *Folia Morphologica*, 78(3), 588-594.
- De Witte, Y. (2010). *Improved and practically feasible reconstruction methods for high resolution X-ray tomography*. Ghent University.
- Degenhardt, K., Wright, A. C., Horng, D., Padmanabhan, A., & Epstein, J. A. (2010). Rapid 3D phenotyping of cardiovascular development in mouse embryos by micro-CT with iodine staining. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 3(3), 314-322.
- Faulwetter, S., Vasileiadou, A., Kouratoras, M., Dailianis, T., & Arvanitidis, C. (2013). Micro-computed tomography: Introducing new dimensions to taxonomy. *ZooKeys*(263), 1-45.
- Jacques, S. D., Egan, C. K., Wilson, M. D., Veale, M. C., Seller, P., & Cernik, R. J. (2013). A laboratory system for element specific hyperspectral X-ray imaging. *Analyst*, 138(3), 755-759.

- Kastner, J., & Heinzl, C. (2019). X-Ray Tomography *Handbook of advanced nondestructive evaluation* (pp. 1053-1095): Springer International Publishing Cham, Switzerland.
- Keklikoglou, K., Arvanitidis, C., Chatzigeorgiou, G., Chatzinikolaou, E., Karagiannidis, E., Koletsis, T., . . . Papanagnou, E.-D. (2021). Micro-CT for biological and biomedical studies: a comparison of imaging techniques. *Journal of Imaging*, 7(9), 172.
- Maire, E., & Withers, P. J. (2014). Quantitative X-ray tomography. *International materials reviews*, 59(1), 1-43.
- Mizutani, R., & Suzuki, Y. (2012). X-ray microtomography in biology. *Micron*, 43(2-3), 104-115.
- Mokso, R., Quaroni, L., Marone, F., Irvine, S., Vila-Comamala, J., Blanke, A., & Stampanoni, M. (2012). X-ray mosaic nanotomography of large microorganisms. *Journal of structural biology*, 177(2), 233-238.
- Orhan, K. (2020). *Micro-computed Tomography (micro-CT) in Medicine and Engineering*: Springer.
- Ritman, E. L. (2011). Current status of developments and applications of micro-CT. *Annual review of biomedical engineering*, 13, 531-552.
- Robb, R. A. (2006). Biomedical imaging: past, present and predictions. *Medical Imaging Technology*, 24(1), 25-36.
- Ruf, M., & Steeb, H. (2020). An open, modular, and flexible micro X-ray computed tomography system for research. *Review of Scientific Instruments*, 91(11), 113102. doi:10.1063/5.0019541
- Schambach, S. J., Bag, S., Schilling, L., Groden, C., & Brockmann, M. A. (2010). Application of micro-CT in small animal imaging. *Methods*, 50(1), 2-13.
- Steiner, L., Synek, A., & Pahr, D. H. (2020). Comparison of different microCT-based morphology assessment tools using human trabecular bone. *Bone reports*, 12, 100261.

insoc

Scientific Researches in Health Sciences

CHAPTER 13



Diyabetik Olmayan Hastada Hipoglisemiye Yaklaşım

(Seher Çetinkaya Altuntaş)

Diyabetik Olmayan Hastada Hipoglisemiye Yaklaşım

Seher Çetinkaya Altuntaş

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları,
E-mail: drsehercetinkaya@hotmail.com*

1. Giriş

Hipoglisemi çok sık görülen bir durum olmamasına rağmen, hipogliseminin semptomları yaygındır ve non spesifiktir. Genellikle insülin ve sülfonilüre gibi glukoz düşürücü tedaviler sonrası ortaya çıkar.¹ Semptomu olan plazma glukoz seviyesi normal tespit edilen hastaları tetkik etmek gereksiz olduğu gibi, semptomu olmayan düşük plazma glukozu saptanan hastaları da tetkik etmek gereksizdir. Bu nedenle Whipple triadı olarak tanımlanan 1) hipogliseminin semptomlarının varlığı 2) venöz kan ölçümü ve güvenilir laboratuvar ile hipogliseminin kanıtlanması, 3) hipoglisemi düzeltilince semptomların da düzelmesi² bu kriterlerin tamamı sağlandıktan sonra hipoglisemi sebepleri araştırılmaya başlanmalıdır.³

2. Hipogliseminin Fizyopatogenezi ve Klinik Yaklaşımı

Dolaşımdaki plazma glukoz seviyesi hormonal ve nöral kontroller sayesinde çok dar bir aralıkta tutulur. Normal şartlar altında santral sinir sistemi plazma glukozuna bağlıdır. Santral sinir sistemine glukoz akışında azalma (nöroglikopeni) olması durumunda birtakım hiyerarşik mekanizmalar devreye girer.⁴ Kesin bir tanımlama olmamakla beraber, diyabetik olan bireylerde kapiller <70 mg/dL, venöz kan örneğinde kan şekerinin <60 mg/dL, diyabetik olmayan bireylerde venöz kan örneğinde kan şekerinin <55 mg/dL olması 'hipoglisemi' olarak tanımlanır. Erkeklerde 72 saatlik açlık sonrası bile kan şekeri 70 mg/dL altına düşmez iken, kadınlarda 55 mg/dL altına kadar düşebilir.³ Kadınlarda bu durum genellikle asemptomatiktir. Fizyolojisi tam anlaşılacakla beraber sinir sistemin ihtiyacının ketogenezis ile karşılanmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hipoglisemi gebelikte (fetusün glukozu kullanımına bağlı ve alanin aminoasitinin azalmasına bağlı, ağır egzersizlerde (iskelet kasının glukozu kullanmasından dolayı), laboratuvar hatası (beklemiş kan, polisitemi, lösemi vb.), glukometre hataları ve uzamış açlık durumlarında da normal olarak ortaya çıkabilir.⁵

Hipogliseminin semptomları otonomik ve nöroglikopenik olmak üzere ikiye ayrılır. Sağlıklı kişilerde kan şekeri 60 mg/dL altına indiğinde ilk ortaya

çıkan semptomlar otonomik nörotransmitterler sayesinde. Bu semptomlar ‘otonomik-nörojenik semptomlar’ olarak adlandırılır. Bunlardan çarpıntı, palpasyon, anksiyete, terleme, titreme sempatik adrenerjik–noradrenalin deşarjından, bulantı, terleme, açlık hissi ise kolinerjik-asetilkolin deşarjından kaynaklanmaktadır.⁶ Aynı zamanda plazma glukozunun 50 mg/dL’ ye inmesi ile bilişsel fonksiyonlarda bozulma, mental bozukluk, görmede azalma, bilinç değişikliği, dizartri, letarji gibi nöroglükopenik semptomlar olarak adlandırılan santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkar.⁷ 30 mg/dL ve daha düşük değerlerde de konvülsiyon, koma görülürken, uzamış hipoglisemi durumlarında kalıcı beyin hasarı ve ölüm görülebilir. Bunlara ek olarak hipoglisemiye otonom sinir sistemi cevabında alfa–adrenerjik etki olarak endojen insülin salınımının inhibe edilmesi, periferik vazokonstriksiyon ile serebral kan akımının artışı, beta-adrenerjik etkiler ile de glukagon salınımının uyarılması, glikojenoliz, lipoliz, kardiyak output artışı, kolinerjik olarak da pankreatik polipeptid düzeylerinde ve mide motilitesinde artış görülür. Glukoz metabolik süreçler için önemli bir substrattır, glukoz eksikliğinde devamlılık sağlanması için alternatif yollar devreye girer.⁸ Bu yollar bilişsel fonksiyonunun bozulmaya başlayacağı glukoz eşik değerinden daha üst seviyelerde aktifleşir. Savunma mekanizmalarından ilki, kan şekeri düştüğünde (yaklaşık 81 mg/dL) pankreas beta hücrelerinden insülin salınımının azaltılmasıdır. Bundan sonra hipogliseminin önlenmesi için diğer önemli mekanizma glukagon sekresyonu artışıdır.⁹ Epinefrin ise hipogliseminin önlenmesi için önemli bir faktör olmasına rağmen glukagon varlığında esansiyel değil gibi görünmektedir. Sadece glukagon yetersizliğinin olduğu durumlarda epinefrin önem kazandığı düşünölmektedir. Glukagon ve epinefrin artışı fizyolojik aralığın altında (yaklaşık 68 mg/dL) meydana gelir. Uzun süren hipoglisemilerde growth hormon ve kortizol kontraregölatuar hormon olarak devreye girse de akut hipoglisemilerde katkıları kısmen daha az önemlidir.¹⁰ Nöroglükopenik olduğu kadar da otonomik semptomlarda hipogliseminin varlığını destekler, buna rağmen semptomların her biri non spesifiktir. Bu nedenle hipoglisemi tanısını doğrulamak için Whipple triadı kullanılmalıdır.¹¹

Diyabetik olmayan bireyde hipoglisemi çok sık rastlanan bir durum değildir. Hipoglisemi hem açlıkta (gece boyu 10-14 saat, yemeklerden 5-6 saat sonra ya da öğün atlandığında) hem toklukta (yemek sonrası 1-4 saatlik süre) hem de kombine şekilde meydana gelebilir. Bu durum hipogliseminin etyolojisini belirlemede ön bilgi verse de kesin tanı koydurmaz.¹² Hipoglisemili birey ile karşılaşıldığında ilk basamak detaylı anamnez, hipogliseminin ortaya çıkış zamanını, hipoglisemiye tetikleyen faktörler, özellikle yemeklerle olan ilişkisini, alkol kullanımını, ek hastalıklarını, kullandığı ilaçları ve aile öyküsü ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Whipple triadının her üç kriteri doğrulandıktan sonra hipoglisemi etyolojisi

araştırılmaya başlanmalıdır. Hipogliseminin başlıca sebepleri önceleri açlık hipoglisemileri ve tokluk hipoglisemileri olarak sınıflamalar yapılsa da artık bu ayırım çok kullanılmamaktadır. Buna örnek olarak insülinoma da görülen hipoglisemi post prandial veya açlık veya kombine olabilir, post gastrik by pass sonrası ortaya çıkan hipoglisemi ise toklukta görülmesi beklenirken, bazen açlık durumlarda da görülebilir. Bu nedenle ayaktan veya yatan-kritik hastada hipoglisemi etyolojisi olarak ayırım yapan yaklaşım yemek-öğün ile olan ilişkiden daha kabul görmüştür.³ (Tablo1). Genel olarak diyabetik olmayan hastada hipogliseminin nedenleri; insülinoma, nesidioblastozis, uzamış açlık, hepatik renal yetmezlikler, kortizol ve büyüme hormon eksikliği, sepsis, post bariatrik hipoglisemi, gastrektomi, vagatomi gibi geçirilmiş operasyonlar, insüline karşı ve insülin reseptörlerine karşı antikolar ve malignite ilişkili (mezenkimal tümörler; retroperitoneal sarkom, lösemi, lenfoma, hepatoselüler karsinoma) ilaçlardır. İlaçlardan ise en sık insülin ve insülin sekretagogları olmakla beraber indometazin, kinin, pentamidin, ciprofloksasin, lityum, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri nadir de olsa hipoglisemiden sorumlu ilaçlardır.

3. Hipoglisemide Laboratuvar

Hipoglisemi etyolojisi araştırılırken kullanılacak olan laboratuvar testler; glukoz, insülin, C-peptide, beta-hidroksibütirat (BHOB), pro-insülin, sülfonilüre ve glinid taramasıdır. Uzamış açlık testi; 72 saat boyunca yapılması planlanan hipogliseminin ortaya çıkmasını provoke eden hipoglisemi etyolojisine yönelik dinamik bir testtir. Son yemek veya kalori alımından sonra başlangıç kabul edilir, test boyunca kalorisiz ve kafeinsiz içeceklerle izin verilir. 6 saatte bir glukoz, insülin, C-peptide ve proinsülin, BHOB ölçümü, oral hipoglisemik ajanlar için kan alınır. Kan glukoz seviyesi 60 mg/dL altına indiğinde saat başı bu tetkikler yapılır. Test plazma glukoz düzeyi 45 mg/dL olunca veya 72 saat geçmesine rağmen hipogliseminin işaret ve bulguları olmayınca sonlandırılır. Uzamış açlık testi ile %43 hastanın ilk 12 saatte, % 67'nin ilk 24 saatte, % 95'i 48 saatte, % 100'ü ise 72 saatte hipoglisemi semptomları gösterdiğini ortaya konmuştur.¹³ Testin sonunda 1 mg glukagon intravenöz olarak verilir. İnjesiyondan sonra 10, 20 ve 30. dakikalarda glukoz ölçümü yapılır. Hiperinsülinemik hipoglisemik vakalarda glukagon injeksiyonu sonrasında glukoz 25 mg/dL' den daha büyük artışlar gösterir. Bu artışın sebebi ise fazla insülinin karaciğer üzerinde glikojen depolarını artırması ve glikojenolizi inhibe etmesinden kaynaklanır. Glukagon verilmesini takiben depolardaki fazla glukoz salınmış olacağından daha büyük miktarlarda glukoz artışı görülmektedir. Normalde ise açlık durumunda bu glikojen depolarının tükenmiş olmasını beklenir.¹⁴ Bu test sonucunda endojen hiperinsülineminin göstergeleri; açlık plazma glukozu

<55 mg/dL olduğunda plazma insülin konsantrasyonu > 3 µU/mL, plazma C-peptid konsantrasyonu > 0.6 ng/mL (0.2nmol/L), proinsülin konsantrasyonu > 5.0 pmol/L, BHOB < 2.7mmol/L'dir. Endojen hiperinsülineminin ayırıcı tanısında insülinoma, nesidioblastozis, insülin otoimmünitesi düşünülmelidir. İnsülinoma, Langerhans adacıklarının beta hücrelerinden kaynaklanan pankreasın nöroendokrin tümör iken nesidioblastozis, pankreas beta hücre hiperplazisidir. Bir sonraki adım tümör lokalizasyonuna yönelik görüntülemidir. Bu nedenle en kullanılan yöntem kontrastlı dinamik batin tomografisidir. Bunun dışında endoskopik ultrasonografi, selektif arteriel kalsiyum stimülasyon testi lokalizasyon göstermede invaziv testlerdir. Sadece insülin yüksekliği, C-peptid ve proinsülin düşüklüğünde ekzojen insülin kullanımı düşünülmelidir. Bu vakaların aksine bazı durumlarda hipoglisemi semptomları yemek sonrası ortaya çıkabilir. Özellikle yemekten 4 saat sonra kadar semptoadrenerjik semptomlarla beraber (nöroglikopenik değil) kan şekerinin 60 mg/dL' nin altına düşen vakalar reaktif hioglisemi olarak adlandırılır. Mekanizması tam olarak bilinmese de insülin direnci, GLP-1 artış fazında insülinin gereğinden fazla uyarılması, glukagon cevabında direnç ve yüksek insülin duyarlılığı sorumlu tutulmaktadır. Bu hastaların araştırılmasında OGTT önceleri kullanılsa da artık tavsiye edilmemektedir.¹⁵ Çünkü sağlıklı insanlarda da yaklaşık %10 oranında OGTT sonrası kan şekeri 50 mg/dL altına düşebilir. Bir gecelik açlık sonrası hastaya semptomlarını ortaya çıkaracak katı-sıvı şeklinde %80 karbonhidrat içeren öğün verilerek mix meal testinin yapılması önerilmektedir.^{16,17}

4. Hipoglisemide Tedavi

Hipoglisemide tedavi hastanın bilinç durumuna göre değişmektedir. Hastanın yutma fonksiyonları normal bilinci açık 'nöroglikopenik semptomlar' var ise 10-20 gram glukoz tablet, meyve suyu gibi basit şeker verilir. 1 küp şeker 2- 5 gram glukoz içerdiğinden, 4-8 küp şeker yaklaşık olarak 200 cc meyve suyuna eşittir. 15 dakika sonra yeniden kan şekeri kontrolü yapılır. Kan şekeri 80 mg/dL altında ise tekrarlanmalıdır. Hastanın yutma fonksiyonundan emin olunmayan durumlarda aspirasyon riskinden dolayı ve kan şekerinin yükselmediği durumlarda hızlıca intravenöz tedaviye geçilmelidir. %5 dekstroz 500 cc, %10 dekstroz 250 cc, %20 dekstroz 125 cc veya %50 dekstroz 50 cc alternatiflerden biri bolus olarak verilir ve kan şekeri yükselene kadar bu işlem tekrarlanır. Hâlen yanıt alınamıyor ise 1 mg glukagon subkutan ya da intramuskuler olarak yapılır ve glukoz takviyesine devam edilir; çünkü glukagon etkisi geçicidir. Reaktif hipoglisemide kesin tedavi yoktur. Basit karbonhidrat tamamen kısıtlanmalı, düşük kompleks karbonhidrat, yüksek protein ve yüksek lifli dietlerden fayda alınamazsa akarboz ya da metformin denenebilir. Sık ve az yemek tavsiye edilmelidir.

Tedavi edilmemiş reaktif hipoglisemi sekel bırakmaz ancak başta hayat kalitesinde düşme, metabolik sorunlar gibi birçok rahatsızlığa yol açabilir.

5. Sonuç

Sonuç olarak diabetik hastalarda kullanılan glukoz düşürücü ajanlara bağlı hipoglisemi komplikasyonu sık görülebilen, diyabeti olmayan bireyde hipoglisemi sık değildir. Fakat önemli morbidite sebebidir. Hipoglisemiyi değerlendirmeden önce Whipple triadı kriterleri ile gerçek hipoglisemiyi tanımak önemlidir. Semptomu olan fakat plazma glukoz seviyesi normal tespit edilen hastaları tetkik etmek gereksizdir. Glukometre cihazlarının düşük ölçümleri yanıltıcı olabilir. Mutlaka güvenilir laboratuvarında venöz ölçüm ile hipoglisemi doğrulanmalıdır. İrreversibl nörolojik sekelere yol açabileceğinden uzamış hipoglisemiyi önleme açısından akut hipoglisemiyi doğru ve hızlı tedavi etmek önemlidir.

Tablo 1. Hipoglisemin Sebepleri

Ayaktan Hasta	Yatan Hasta
Bilinçli hipoglisemi (faktisiyöz)	İlaç ilişkili hipoglisemi
İnsülinoma	Reçeteleme Hatası
Post-bariatik Hipoglisemi	Sepsis
Reçeteleme Hatası	Karaciğer-Böbrek Yetmezliği
Non-insülinoma Pankreotejenik Hipoglisemi	Kortizol-Büyüme Hormonu Yetmezliği
İnsülin Otoantikoları	Adacık olmayan Hücre Tümörleri
İnsülin Reseptör Otoantikoları	
Adacık olmayan Hücre Tümörleri	

6. Kaynaklar

- [1] Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *New England Journal of Medicine* 2004 (350) 2272–2279.
- [2] Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER & Service FJ. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 (94) 709–728.
- [3] Kittah NE, Vella A. Management of Endocrine Disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jul; 177 (1): R37-R47.
- [4] Guettier JM & Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2006 (35) 753–766, viii–ix.

- [5] Amiel SA. Hypoglycemia: from the laboratory to the clinic. *Diabetes Care*. 2009 Aug;32 (8): 1364-71.
- [6] Towler DA , Havlin CE, Craft S & Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes* 1993 (42) 1791–1798.
- [7] DeRosa MA & Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism* 2004 (287) E32–E41.
- [8] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Clayton D, Woo V, Yale JF. Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2013 Apr; 37 Suppl 1: S 69-71.
- [9] Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, Durrant J, Cryer P & Gerich J. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *American Journal of Physiology* 1991 (260) E67–E74.
- [10] Cryer PE & Gerich JE. Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1985 (313) 232–241.
- [11] Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *Journal of Chiropractic Medicine* 1938 (3) 237–276.
- [12] Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1999 (28) 519–532.
- [13] Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, Skarulis MC & Gordon P. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 (85) 3222–3226.
- [14] Service FJ. Hypoglycemic disorders. *New England Journal of Medicine* 1995 (332) 1144–1152.
- [15] Andreani D & Marks V. Hypoglycemia. New York, NY, USA: Raven Press, 1987.
- [16] Lev-Ran A & Anderson RW. The diagnosis of postprandial hypoglycemia. *Diabetes* 1981 (30) 996–999.

- [17] Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER & Service FJ. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 (94) 709–728.

insoc

Scientific Researches in Health Sciences

CHAPTER 14



**Adölesan İdiyopatik Skolyozda Schroth
Egzersizlerinin Etkinliği: Sistematik Bir Derleme
(Nihal Çimen)**

Adölesan İdiyopatik Skolyozda Schroth Egzersizlerinin Etkinliği: Sistematik Bir Derleme

Nihal Çimen

İstanbul Aydın Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
E-mail: nihalcimen@stu.aydin.edu.tr

1. Giriş

İdiyopatik skolyoz terimi Kleinberg tarafından ortaya atılmıştır ve deformiteye neden olan spesifik bir hastalığın bulunmadığı tüm hastalara verilir (1). İdiyopatik skolyoz, çeşitli burulma bölgelerinin birleştiği, her bölgenin morfolojik olarak lordotik vertebraların farklı sayıda çevrildiği ve aynı tarafa döndürüldüğü omurganın burulma deformitesi olarak tanımlanmıştır (2). Bununla birlikte, ikincil göreceli anterior spinal aşırı büyümeyle ilgili morfolojik lordotizasyon (düz sırt), merkezi skolyotik bölgenin (apeks) orta sagittal düzlemine bakıldığında neredeyse sabit olmasına rağmen, omurganın geometrisi gözlemlendiğinde oldukça değişkendir (1). Hastalığın başlangıç safhasında çocuklar sağlıklı görünür fakat şekil bozukluğu herhangi bir hızlı büyüme döneminde birden çok faktöre bağlı olarak ilerleyebilir (3). Her zaman, skolyoz soliter bir deformite olarak ortaya çıkar, ancak daha fazla araştırma, diğer önemli subklinik belirtileri ortaya çıkarabilir (4).

Vakaların yaklaşık %20'sinde skolyoz başka bir patolojik süreç ikincildir. Kalan %80'i idiyopatik skolyoz vakalarıdır. Cobb açısı 10°'nin üzerinde olan adölesan idiyopatik skolyoz (AİS), genel popülasyonda %0,93 ile %12 arasında geniş bir prevalans aralığında görülür (3,4). Teşhis edilen vakaların yaklaşık %10'u konservatif tedavi gerektirir ve yaklaşık %0,1-0,3'ü deformitenin operatif düzeltilmesini gerektirir. AİS'nin ilerlemesi kızlarda çok daha sık görülür. Cobb açısı 10 ile 20° olduğunda, etkilenen kızların erkeklere oranı benzerdir (1,3:1), 20° ile 30° arasındaki Cobb açıları için 5,4:1'e ve 30°'nin üzerindeki açı değerleri için 7:1'e yükselir (5). Büyümenin tamamlanmasındaki skolyoz açısı "kritik eşiği" aşarsa (çoğu yazar bunun 30° ile 50° arasında olduğunu varsaymaktadır), erişkin yaşamda daha yüksek sağlık sorunları riski, düşük yaşam kalitesi, kozmetik deformite riski, sakatlık, ağrı ve ilerleyici fonksiyonel sınırlamalar meydana gelir (6).

Skolyozun etyopatogenezi aydınlatılamamıştır. Skolyozun nedenleri, vertebral yapının doğuştan veya sonradan edinilmiş bozukluklarında aranmaktadır. Bu tip deformiteye sahip hastaların genellikle beyin sapının

asimetrik yapısı, duyu ve denge bozukluğu, kan trombosit ve kollajen fonksiyonu bozuklukları gibi birlikte var olan anormalliklerden muzdarip oldukları belirtilmektedir (7). Genetik faktörlerin, spinal aksiyal bozuklukların gelişimindeki rolü vurgulanmakta ve skolyozun aileler boyunca aktarma eğilimi ile doğrulanmaktadır. Araştırmacılar östrojen reseptör yapısı ve işlevinde kalıtsal bir bozukluk olduğunu öne sürmektedir (8). Machida, hızla ilerleyen idiyopatik skolyozu olan kızlarda serum melatonin düzeylerinin azaldığını bildirmiştir (9). Bu bulgu, skolyotik kızlardaki melatonin seviyeleri ile sağlıklı kontrol grubundakiler arasında hiçbir fark bulamayan diğer yazarlar tarafından sorgulanmıştır (1,9). Şu anda melatoninin, skolyoz patogeneğinde sadece sınırlı bir rolünün olduğu ifade edilmektedir (1). Özetle, skolyozun etiolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. İdiyopatik skolyoz gelişimi hakkında çeşitli görüşlere dayanarak, çok faktörlü bir köken varsayabiliriz. Yukarıda sunulan görüşler birbirini dışlamaktan ziyade tamamlayıcıdır. Aynı zamanda, çocuklarda ve ergenlerde spinal gelişim bozukluklarının karmaşık belirleyicilerini ve aralarındaki ilişkileri açıklar.

AİS'in önlenmesi veya nedensel tedavisi genellikle mümkün değildir. İdiyopatik skolyoz için tedavi hedefleri formüle edilirken, hastalara yaşamları boyunca eşlik eden çok faktörlü bir olaytemel alınmalıdır (10). Çok faktörlü olay, skolyozun fiziksel bir sınırlamayı veya en azından normdan somatik bir sapmayı temsil ettiğini öne sürer. Hastalar sapmayı deneyimlese ve hissetse de, bireysel olarak değişen yoğunluk ve farkındalıkla oluşan ötekilik, belirli psikolojik sorunları ortaya çıkaran hafif fiziksel sakatlık biçimleridir (6). Hastalığa bu yönden bakılması tedavi yaklaşımını genişletir. Fonksiyonel ve biyomekanik bir analizden sonra tedavinin odak noktası olan ortopedik değişikliklere ek olarak, hastanın tüm ortamı, özel ve profesyonel katılımı dikkate alınmalıdır.

Herhangi bir konservatif tedavi konseptininamacı, skolyozdaki patomekanik değişikliklerin analizine dayanmaktadır. Omurgaya eşlik eden rotasyonlarla birlikte, omurganın kısmen yanal bükülmeye maruz kaldığı varsayılmaktadır (11). Skolyoza segmental antefleksiyon bozuklukları ve düz torasik sırt anlamında sagittal fizyolojik osilasyon bozukluğu eşlik etmekte veya neden olmaktadır. Vücut bölümlerinden baş, omuz kuşağı, göğüs, bel ve pelvis yanallaşmakta ve bir telafi davranışı olarak vücut ağırlık merkezlerinin, merkezlerinin değişmesi yoluyla birbirlerine karşı dönmektedir (Hastalığın üç boyutluluğunu yaratır). Hasta duruma hareket duygusu, hareket kontrolü, duruş ve koordinasyonun gelişimi, duysal merkezi girdi, motor çıktı yoluyla uyum sağlar. Skolyoz tipik olarak fonksiyonel asimetrilere yol açar: asimetrik translyasyon ve rotasyonlu yürüme paterni, tek taraflı ayak iç kenar yükü, üst ayak bileği ve dizin valgus ayarı ile

birlikte, ayakta dururken tek taraflı artanbacak yükü ve otururken, kaldırırken, eğilirken tek taraflı hareket stereotipleri ve tek taraflı kısıtlı rotasyon ve fleksiyona sebebiyet verir (10,11).

Ayakta çekilen ön grafide Cobb yöntemine göre ölçülen skolyoz açısı, idiyopatik skolyozun yönetiminde belirleyici faktörlerden biridir ve tüm tedavi kararlarıyla doğrudan ilişkilidir. Açılal ölçümlere dayalı olarak birçok farklı sınıflandırma önerilmiştir, ancak bugün hiçbir sistemin yaygın geçerliliği yoktur. Aynı zamanda, bazı eşik değerler üzerinde bir anlaşma vardır (12). Anlaşmalar;

- ✓ 10° skolyozun altında skolyoz tanısı konmaması.
- ✓ 30°'nin üzerinde skolyoz, yetişkinlikte ilerleme riskinin yanı sıra sağlık sorunları ve yaşam kalitesinin düşmesi riskini de artırması.
- ✓ 50°'nin üzerinde, skolyozun yetişkinlikte ilerleyeceği ve sağlık sorunlarına ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olacağı konusunda neredeyse kesin bir fikir birliğinin olmasıdır.

Yukarda ki eşiklerden ve Cobb açılarının ölçümünde tanınan ölçüm hatasının 5° olduğu dikkate alınarak çok önemli kararlar alınır. Radyografide manuel olarak ölçüldüğünde, Cobb açısının en yaygın olarak belirtilen ölçüm hatası gerçekten de 5°'dir. Yeni bilgisayar destekli ölçüm yöntemleri, 1,22° ile 3,6° arasında değişen daha az ölçüm hatasına sahiptir. Klinik kararlar alınırken, kullanılan ilgili yöntemin ölçüm hatası dikkate alınmalıdır (12).

İdiyopatik skolyoz geleneksel olarak ağrısız bir durum olarak tanımlanmıştır (13). Ancak, Ramirez, Johnston ve Brown (14) tarafından yapılmış bir çalışma, skolyozlu hastaların % 31.5'inin sırt ağrısı ile başvurduğunu belirtmiştir. İdiyopatik skolyozlu hastalar genellikle yetişkinliğe ulaştıklarında sırt ağrısı ve/veya radiküler semptomlardan şikayet ederler. Sırt ağrısı, spinal dengesizlik, faset artropatisi, kas dengesizliği, kas yorgunluğu ve foraminal stenozun sonucu olmaktadır (15).

Skolyoz, uzun süreli yanlış duruşlara yol açabilir ve özellikle genç kadın popülasyonunda benlik imajını büyük ölçüde etkileyebilir (16). Kendi içinde depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklara yol açabilir (16). 80°'den büyük Cobb açılarında ve torasik rotasyonun olduğu durumlarda nefes darlığı ile kendini gösteren pulmoner bozukluk önemli sorunlara yol açabilir (16). Azalmış egzersiz toleransı, azalmış difüzyon kapasitesi ve daha düşük maksimum oksijen tüketimi (VO_2 max), orta ila şiddetli eğrilikleri olan hastalarda da belirgin olabilir (17). Skolyozlu hastalar, mesleğe ve aileye göre normal bir fonksiyonel aktivite düzeyini kolaylıkla sürdürebilir; ancak kaldırma, uzun süre oturma, ayakta durma ve uzun mesafeleri yürüme gibi bazı fiziksel aktiviteler zorlayıcı olabilir (16, 17). Tanı konulduktan sonra,

deformiteyi ele almak ve uzun vadeli sekellerini önlemek için acilen etkili bir yönetim başlatılmalıdır (18).

AİS'nin cerrahi olmayan yönetimi, gözlem ve konservatif tedaviyi içerir. Gözlem, idiyopatik skolyoz için ilk yaklaşımdır ve belirli bir takip periyodu ile düzenli klinik değerlendirme ile gerçekleştirilir. Eğrilik 25°'den az olduğunda, hasta normal olarak her 6 ila 12 ayda bir gözlenir (18). AİS'nin konservatif tedavisinin ana hedefleri, eğriliğin ilerlemesinin önlenmesi ve gövdenin kozmetik olarak iyileştirilmesidir. AİS'nin konservatif tedavisinde kullanılan en yaygın müdahaleler korse, egzersiz tedavisi ve manuel terapi (19). Korse, gövdeye dış desteğin sağlanmasıdır. Ayrıca tüm vücudun normal hizalanmasını sağlamaya çalışmak için omurgayı düzeltmek, pelvis ve omuzları döndürmek için kullanılır. Korse, Cobb açısı 25°'den büyükse endikedir. Korse kaynaklanan dışsal ve proprioseptif etkiler, omurga ve göğüs kafesi üzerindeki anormal yüklenmede değişikliklere yol açarak asimetrik hareketleri azaltır ve nöromüsküler kontrolü artırır. Doğru spinal büyümeyi, nöromotor yeniden yapılanmayı ve motor davranışlardaki değişiklikleri kolaylaştırır (10). Korse genellikle kızlarda 16, erkeklerde 18 yaşında meydana gelen iskelet olgunluğuna ulaşılan kadar birkaç yıl boyunca uzun bir süre (en az 23 saat) giyilmesi gerekmektedir (18). Korseleme ayrıca hastalar için stresli bir deneyim olabilir. Benlik ve beden imajını, başkalarıyla etkileşimleri ve halihazırda AİS'in durumundan etkilenen toplam yaşam kalitesini kötüleştirebilir (10,11).

Egzersiz tedavisinin ve spesifik egzersizlerin genel amacı, skolyotik deformitenin ilerlemesini azaltmak ve korse takma ihtiyacını geciktirmektir (20). Torasik Cobb açıları 25°'ye kadar olan ve lomber veya torakolomber eğrilikleri 20°'ye kadar olan idiyopatik skolyozlu adolesan hastalar tek başına egzersiz alırken, torasik ana eğrilikleri 25° ile 50° arasında ve lomber veya torakolomber eğrileri 20° arasında olan hastalar başka bir egzersiz rejimiyle birlikte destek alırlar (21). Skolyozu ele alan egzersizler arasında güçlendirme, mobilizasyon, makine destekli egzersizler, elektrik stimülasyonu, nefes alma ve postüral düzeltme egzersizleri gibi fiziksel egzersizler yer alır (21). Gövde esnekliğini ve gücünü artırmak için pilates, yoga veya tai chi gibi düşük etkili egzersizler de kullanılır (20). Schroth egzersiz yöntemi, genç ergenlerde idiyopatik skolyozu tedavi etmek için kullanılan skolyoza özgü bir yöntemdir (22). Güncellenmiş bir sistematik derlemede, Fusco ve arkadaşları, Schroth egzersizlerini kullanırken AİS'de eğri ilerleme hızını yavaşlatmanın ve Cobb açısını azaltmanın yanı sıra sırt kas kuvveti ve solunum işlevinde belirgin bir iyileşme meydana geldiğini tespit etmişlerdir (23). Schroth egzersizleri, "normal postüral hizalamayı, statik/dinamik postüral kontrolü ve spinal stabiliteyi yeniden ayarlamayı amaçlayan sensorimotor, postüral ve nefes egzersizlerinden oluşan bir

yöntem''olarak tanımlanmaktadır (22). Schreiber ve arkadaşları (24), işlevsellik ve yaşam kalitesini iyileştirmeye ek olarak, 10° ile 45° arasında eğrileri olan adölesanların Schroth egzersizlerine iyi yanıt verdiğini ve durumun benlik saygısında artışa ve psikolojik sonuçların iyileşmesine yol açtığını bildirmiştir.

Schroth egzersiz yaklaşımı(Fizyoterapötik skolyoza özgü egzersizler (FSÖE)), günlük aktivitelerde asimetrik postürün düzeltilmesine yol açan, hastanın spesifik skolyoz eğrisi paternine göre kişiselleştirilmiş sensorimotor, postüral ve düzeltici solunum egzersizlerinden oluşur. Schroth egzersizlerinin ana hedefleri, genel olarak düzeltilmiş postüral stabilizasyonu elde etmek için statik/dinamik postüral kontrol yoluyla normal postüral hizalanmanın yeniden kalibre edilmesidir (3). Schroth yönteminin temel bileşeni, hastanın omurganın aktif postüral yeniden hizalanması yoluyla üç boyutlu olarak omurga deformitesini azaltma yeteneği olarak tanımlanan otomatik düzeltmedir. Otomatik düzeltme, kendi kendine uzama ve her bir eğri modeline uyarlanmış belirli segment düzeltmeleri yoluyla elde edilir. SOSORT (International Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment), oto-düzeltilmeyi skolyoza özgü egzersiz tedavisinin en önemli unsuru olarak görmektedir. Kısa süreli çalışmalarda, denetimli Schroth egzersizlerinin eğrilik şiddetini, ağrıyı, kas dayanıklılığını, kendi imajını ve yüzey topografi özelliklerini iyileştirdiği tespit edilmiştir (10, 11, 20).

2. Metot

Sistemik derleme, Sistemik İnceleme ve Meta-analizler için Tercih Raporu Öğeleri: PRISMA bildirim tarafından önerilen kılavuzlara göre yürütülmüştür ve Cochrane El Kitabının tavsiyeleri izlenmiştir (25).

2.1. Veri Tarama Süreci ve Kriterleri

Derleme, 2015-2022 yılları arasında literatürdekiAİS tanısı almış ergenlerde Schroth egzersiz yöntemini içeren çalışmalarıkapsamaktadır. Derlemede kullanılan makaleler; Pubmed, PEDro, Web of Science ve Google Scholar veri tabanlarından alınmıştır. Anahtar kelime olarak, *scoliosis*, *AIS*, *juvenile idiopathic scoliosis*, *schroth exercises*, *physical therapy*, *exercise*, *electrical stimulation*, *yoga*, *pilates* ve *bracing*kelimeleri kullanılmıştır. İncelenecek makalelerin elde edilmesi için yapılması gereken tarama işlemi, makalelerin başlığına göre ve kalan çalışmaların içeriğinin okunması ile mevcut araştırmanın kapsamı dışında kaldığı düşünülen çalışmalar hariç tutularak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için belirlenendahil edilme kriterleri; İngilizce yayımlanan tam metin ve çalışmalar, katılımcıların tedavi

olarak Schroth egzersiz yöntemi aldığı çalışmalardır (Şekil 1 de gösterilmiştir.).



Şekil 1: Araştırma süreci şeması

2.2. Uygunluk Kriterleri

Derlemede kullanılan makaleler bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Makalelere ait başlık ve özet aşağıdaki kriterlere göre seçilmiştir:

(1) Katılımcıları, 10° veya daha fazla skolyotik eğriliği olan (Cobb açısı kullanılarak ölçülmüştür) 10 ile 23 yaş arasındaki adölesan idiyopatik skolyoz tanısı almış bireyleri içeren çalışmalar.

(2) Skolyotik eğriliği 10°den az olan katılımcıları içeren veya idiyopatik skolyoz olarak tanımlanmayan diğer patolojilerin neden olduğu skolyozu olan katılımcıları içeren randomize kontrollü çalışmalar hariç tutulmuştur.

2.3. Tedavi türleri

Derlemede katılımcılara tedavi yöntemi olarak Schroth egzersiz yönteminin kullanıldığı makaleler ele alınmıştır.

2.4. Karşılaştırma türleri

Karşılaştırma grubu, cerrahi müdahale yapılmadan tedavi (gözlem veya konservatif tedavi dahil) gören katılımcıları içermektedir. Karşılaştırma grubu korse kullanımı ve/veya bir egzersiz rejimi (Germe, güçlendirme, mobilizasyon egzersizleri, belirli kas gruplarının elektriksel uyarımını içeren egzersizler, yoga, pilates dahildir fakat bunlarla sınırlı değildir) içerebilir.

2.5. Sonuçların türü

Sonuç ölçüsü olarak Cobb açısını kullanan çalışmalar ve/veya Skolyoz Araştırma Derneği'nin Yaşam Kalitesi Anketini (SRS-22)kullanan çalışmalar seçilmiştir.

2.6. Etik Düşünceler

Derleme, ikincil araştırmalardan oluşmaktadır, dolayısıyla bu sistematik inceleme için etik onay gerekli değildir.

2.7. Veri Çıkarma

Derleme için İngilizce yayımlanan tam metin ve çalışmalar, katılımcıların tedavi olarak Schroth egzersiz yöntemi aldığı çalışmalar kullanılmıştır. Orijinal makalelerde grafikler halinde sunulan sonuç verileri, Windows için PlotDigitizer yazılımı aracılığıyla alınmıştır.Ek bilgi gerektiğinde, veriler için seçilen çalışmaların ana yazarları ile iletişime geçilmiştir. Schroth egzersiz yöntemi dışında yapılan çalışmalar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

3. Bulgular

Derlemede toplam 195 katılımcı bulunmaktadır. 5 çalışmanın tümünde 10° veya daha fazla skolyotik eğriliği olan (Cobb açısı kullanılarak ölçülen) 10 ile 23 yaş arasındaki erkek ve kadın adölesan idiyopatik skolyoz tanısı konulmuş bireylergönüllü olarak yer almaktadır. Tedavi süreleri 2 hafta ile 6 ay, sıklıkları ise haftada 2 ile 3 seansdan oluşmaktadır ve detaylı bilgiler Tablo 1' de gösterilmiştir (22, 26-29). Seçilen 5 çalışmada adölesan bireylerin skolyotik eğrilikleri Cobb açısı kullanılarak ölçülmüştür. Beş çalışmanın üçündeki veriler, yaşam kalitesi Skolyoz Araştırma Derneği'nin Yaşam Kalitesi Anketi (SRS-22) ile değerlendirilmiştir.Geri kalan iki çalışmadaki veriler ise deney grubunda sadece Schroth egzersiz yöntemi ile değerlendirilirken, Schroth egzersiz yöntemine ek olarak rotasyonel solunum egzersizleri, korse ve geleneksel fizyoterapi egzersizleri dahil edilmiştir. Karşılaştırma grubunda tedavi için ise gövde stabilizasyon (core) egzersizleri, korse, pilates ve gözlemkullanılmıştır (22, 26-29)

Tablo 1. 2015-2022’de gerçekleştirilen kontrollü klinik çalışmaların özellikleri.

Araştırma	Katılımcı	Yaş	Araştırmanın Başında Cobb Açısı	Tedavi Protokolü	
				Deney grubu	Kontrol grubu
Kocaman, 2021 [26]	28	10-18	10-26°	Schroth: 90 dakika, haftada üç kez	Core egzersizleri: 90 dakika, haftada üç kez
Kwan, 2017 [28]	48	10-14	25-40°	Korse + Schroth: 8 haftalık ayakta tedavi programı + ev programı + 2 ayda bir tekrar ziyaret + günde 18 saat korse	Korse : Günde 18 saat
Kuru, 2016[29]	45	11-14	20-50°	1 grup: Bir fizyoterapist tarafından yönlendirilen rotasyonel solunum ile Schroth eğitimi: Günde 15 saat, haftada üç kez, toplam 6 hafta + ev programı 2. grup: Bir fizyoterapist gözetimi olmadan evde bağımsız bir Schroth programı + rotasyonel solunum: 15 saat günde, haftada üç kez	Sadece gözlem
Kim, 2016 [27]	24	14-17	10-27°	Schroth: 60 dk, haftada üç kez, toplamda 12 hafta	Pilates egzersizleri: 60 dk, haftada üç kez, toplamda 12 hafta
Schreiber, 2016 [22]	50	13-14	10-45°	Schroth: İlk 2 hafta boyunca 5 × 60 dakika ayaktan rehabilitasyon seansları ve ardından haftada bir 60 dakika + toplam 6 ay boyunca evde 30-45 dakika günlük egzersiz	Rutin gözetim: Hasta korse kriterlerini karşılıyorsa gözlem veya korse

4. Tartışma

Schroth Egzersiz Yaklaşımı:2015-2022 yıllarında gerçekleştirilen kontrollü klinik çalışmaların sonuçları Tablo 2’de gösterilmiştir. Yapılandırılmadaki sonuçlara bakıldığında,Schroth egzersiz yaklaşımının

Cobb açısını önemli ölçüde iyileştirdiği saptanmıştır. Kocaman ve arkadaşlarına göre toplamda, hafif bir eğri büyüklüğüne (10° – 26°) sahip adölesan idiyoPATİK skolyozu olan yirmi sekiz ergen rastgele iki gruba ayrılmıştır (Schroth egzersiz grubu ($n = 14$) ve core egzersiz grubu ($n = 14$)) (26). Her iki grupta egzersizler toplam 10 hafta boyunca haftada üç gün gerçekleştirilmiştir ve her iki gruba da ek geleneksel fizik tedavi egzersizleri verilmiştir. Schroth grubundaki hastaların, lomber gövde rotasyonu dışında, Cobb açısı, torasik gövde rotasyon açısı, kozmetik gövde deformitesi, omurga mobilitesi ve yaşam kalitesinde core egzersiz grubuna göre daha fazla iyileşme gösterdiği ($p < 0.05$) saptanmıştır. Core egzersiz grubunda ise periferik kas gücü artışı Schroth egzersiz grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (26). Kim ve Hwang Bo, Cobb açısı $\geq 20^{\circ}$ olan yirmi dört skolyoz hastasını Schroth egzersiz grubuna (SEG, $n = 12$) ve Pilates egzersiz grubuna (PEG, $n = 12$) ayırmışlardır (27). Schroth egzersiz grubuna ve Pilates egzersiz grubuna, 12 hafta boyunca haftada üç kez sırasıyla Schroth ve Pilates egzersizleri yaptırılmıştır. Schroth egzersizleri ve Pilates egzersizleri grup içi karşılaştırmalarda, Cobb açısı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Ağırlık yükü ölçümü, içbükey ve dışbükey taraflar arasındaki farkla ilgili olarak, SEG'nin toplam ağırlığında önemli bir fark tespit edilmiştir ($p < 0.05$), ancak PEG'de anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında, SEG ile PEG'nin karşılaştırılması sonucu Cobb açısı ve ağırlık dağılımında önemli değişiklikler olduğu belirtilmiştir ($p < 0.05$). Sonuçlar, hem Schroth hem de Pilates egzersizlerinin Cobb açısını önemli ölçüde iyileştirdiğini belirtmiştir; ancak Cobb açısı, Schroth egzersizleri sırasında üç boyutlu rotasyonel solunum nedeniyle SEG'de PEG'den daha etkili bir şekilde azaldığı saptanmıştır (27). Cohen'in yönergelerine göre, seçilen yöntemin 6 aydan daha kısa süreyle uygulanması durumunda, yöntemin orta etki büyüklüğüne ($\geq 0,50$) sahip olduğu belirtilmiştir (30). Çalışmalara dayanarak tedavi süresinin önemli olduğu ifade edilmiştir. Tedavi süresinin Cobb açısı üzerinde büyük bir etki büyüklüğüne (≥ 0.80) sahip olduğu belirtildiğinden, tedavinin en az 6 ay veya daha uzun süre devam etmesi önerilmiştir. Derlemeye dahil edilen makaleler arasında en kısa tedavi süresi 12 hafta ile Kim ve arkadaşlarının çalışması olduğunu belirtmek ise ilginçtir (27). Ayrıca Kim ve arkadaşlarının çalışması hem Schroth egzersizinde hem de pilates gruplarında Cobb açılarında en büyük düşüşe sahip çalışma olduğu saptanmıştır (27).

Tablo 2. 2015-2022 yıllarında gerçekleştirilen kontrollü klinik çalışmaların sonuçları.

Çalışma	Çalışma Süresi	Programın Yürütülmesi	Değerlendirilmiş Göstergeler			Başka	Sonuçlar
			Cobb	Gövde Asimetrisi	Yaşam Kalitesi		
Kocaman, 2021 [26]	10 Hafta	100%	✓	✓	✓	Omurga hareketliliği	1. Schroth yöntemi, torasik skolyoz vakalarında Cobb açısını ($p < 0,001$) ve ATR'yi ($p < 0,001$) azaltmada gövde kas stabilizasyonu egzersizlerinden üstündür, ancak lomber skolyozdan daha üstündür ($p > 0,05$). 2. Schroth, yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde (EG: 4,56; CG: 4,3, $p < 0,05$) ve MRVAS'a göre spinal hareketlilik ve asimetrisinin değerlendirilmesinde önemli avantajlar göstermiştir.
Kıvan, 2017 [28]	18,1 ± 6,2 Ay	ÖG: %77 CG: %79	✓	✓	✓	SRS-22 (ilk ortlama: 4,2)	1. EG grubunda Cobb açısı hastaların %17'sinde azaldı, %62'sinde stabilize ve %21'inde arttı. CG grubunda Cobb açısı hastaların %4'ünde azaldı, %46'sında stabilize oldu ve %50'sinde arttı. 2. Gruplar arasında ATR'de fark bulunmadı. 3. SRS-22 verilen EG için daha uygundu (fonksiyonel aktivite alanı 4,8'e karşılık 4,6).
Kuru, 2016 [29]	24 Hafta	Belirlenmiş	✓	✓	✓	ATR, Kambur Yürüme, Gövde Asimetri	1. Cobb açısında (2,53°, $p < 0,001$), ATR'de (4,23°, $p < 0,001$), kambur yüksekliğinde (88,66 cm, $p < 0,01$) ve lomber asimetride ($p < 0,01$) 24. haftada ev egzersiz programı grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fizyoterapist rehberliğinde egzersiz grubunda fark gözlemlendi. 2. Gruplar arasında yaşam kalitesi farklılıkları gözlemlenmedi (4,4'e karşı 3,9, 3,9'a karşı 4,1).
Kim, 2016 [27]	3 ay	Belirlenmiş	✓	-	-	Ağrılık dağılımı	1. Cobb açısında önemli ($p < 0,05$) bir değişiklik gözlemlendi. Schroth grubu—müdahaleden önce: 23,6° ± 1,5° müdahaleden sonra 12,0° ± 4,7°. 2. Piles grubu—müdahaleden önce: 24,0° ± 2,6° müdahaleden sonra: 16,0° ± 6,9°. 3. CG'de ağrılık dağılımında herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi, ancak EG'de önemli değişiklik ($p < 0,05$) kaydedildi.
Scheibel, 2016 [22]	6 ay	Fizyoterapist eşliğinde: %76 Ev programı: %73	✓	-	-	-	1. Gruplar arasında Cobb açısında bir değişiklik bulundu (Cobb farkı-EG: -3,5°, CG: +2,3°, $p < 0,01$). Skolyozun ana eğiğliğinde Cobb açısı önemli ölçüde azaldı ve koplam deforasyon açıklarının boyutu 0,4° azaldı (gruplar arasında $p < 0,05$).

Kısaltmalar aşağıdaki gibidir: ATI—gövde eğim açısı; ATR—gövde dönme açısı; CG—kontrol grubu; DIERS 3D—DIERS omurga ve duruş teğis sistemi; EG—deney grubu; POTSI—ARKA Gövde Sırtın İndeksi; SAO—Spinal Görünüm Anketi; SRS-22—Skolyoz Araştırma Yaşam Kalitesi Anketi; TAPS—Gövde Görünümü Algı Ölçeği; TRACE—Trunk Estetik Klinik Değerlendirmesi; WRVAS—Walker Reed Görsel Değerlendirme Ölçeği.

Kwan ve arkadaşlarının çalışmasına Cobb açısı 25° ila 40° arasındaki 48 adölesan idiyopatik skolyoz tanısı almış bireyler katılmıştır (Schroth egzersiz grubu + korse (n=24) ve kontrol grubu,sadece korse grubu olarak randomize edilmiştir) (28). Tüm hastalara sert bir koltuk altı ortezi giydirilmiştir ve günde en az 18 saat giyilmesi öngörülmüştür. Schroth egzersiz yöntemi, her 2 haftada bir, hastaya ve bakıcılarına egzersizlerin öğretildiği ilk dört özel eğitim seansını içeren, bireyselleştirilmiş 8 haftalık bir ayakta tedavi programından oluşmaktadır.Daha sonra evde egzersiz programı başlatılmış ve hastaların her 2 ayda bir denetimli seanslara geri dönmeleri istenmiştir. Egzersiz grubunda, spinal deformite hastalarının %17'si düzelmiştir (Cobb açısında $\geq 6^\circ$ iyileşme), %21'i kötüleşmiştir (Cobb açısı $\geq 6^\circ$ lik artışlar) ve %62'si sabit kalmıştır. Kontrol grubu hastalarının ise %4'ü düzelmiştir, %50'si kötüleşmiştir ve %46'sı sabit kalmıştır. Çalışmada elde edilen bulgular, korse sırasındaki Schroth egzersizinin Cobb açılarını, gövde rotasyonunu ve QOL skorlarını iyileştirmede tek başına korselemeye göre daha üstün olduğu saptanmıştır. Ayrıca, egzersiz programına uyan hastalarda Cobb açısında daha yüksek oranda iyileşme tespit edilmiştir.(28). Schreiber ve arkadaşlarının araştırmasında da Schroth egzersiz yönteminin korseleme veya gözlemegöre daha etkin olduğu saptanmıştır (22). Çalışmada, Cobb açı değerleri 10°-45° olan AIS'li 50 hasta, tek bir pediatrik skolyoz kliniğinden alınmış ve deney veya kontrol grubuna randomize edilmiştir. Deney grubuna ilk 2 hafta boyunca 5 × 60 dakika ayaktan rehabilitasyon seansları ve ardından haftada bir 60 dakika boyunca rehabilitasyon seansı verilmiştir ve hastalara toplam 6 ay boyunca evde 30-45 dakika günlük egzersiz programı uygulanmıştır. Kontrol grubundan ise hasta korse kriterlerini karşılıyorsa korse kullanması istenmiş, karşılamıyorsa gözleme alınmıştır. Tedavi amaçlı analizde, altı ay sonra, Schroth grubu kontrol grubundan önemli ölçüde daha küçük Cobb açısına sahip olduğu tespit edilmiştir ($p = 0.006$). Sonuç olarak, hem tedavi amaçlı hem de protokol başına analize dayalı olarak, bakım standardına eklenen altı aylık Schroth egzersizlerinin, standart bakıma kıyasla idiyopatik skolyozlu ergenlerde eğri şiddetini iyileştirdiği saptanmıştır. Bakım standardına eklenen Schroth egzersizlerinin, AIS'li hastalarda eğrilik şiddetini azaltmak için tek başına bakım standardına göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir (22). Çalışmada görüldüğü üzere, Schroth metodolojisinin skolyozun ilerlemesini durdurmak için etkili bir müdahale olduğu belirtilmiştir.

Kuru ve arkadaşlarının çalışmasında adölesan idiyopatik skolyozu olan 45 hasta üç gruba ayrılmıştır (29). Birinci gruba klinikte Schroth'un 3 boyutlu egzersizleri uygulanmıştır ve bu egzersizler ikinci gruba ev programı olarak verilmiştir; üçüncü grup ise kontrol grubudur. Skolyoz açısı (Cobb yöntemi), dönme açısı (skolyometre), bel asimetrisi (bel-dirsek mesafesi), hastaların maksimum kambur yüksekliği ve yaşam kalitesi (QOL) (SRS-23) tedavi

öncesi 6, 12 ve 24. haftalarda değerlendirilmiştir. Çalışmada Cobb (-2.53°; p=0.003) ve dönme açılarının (-4.23°; p=0.000) anlamlı olarak azaldığı belirtilmiştir. Azalma klinik egzersiz grubunda diğer gruplara kıyasla bir iyileşme olduğunu belirtmiştir. Kamburluk (-68.66mm; p=0.000) ve bel asimetrisi sadece klinik egzersiz grubunda düzelerken, diğer grupların sonuçlarının kötüleştiği saptanmıştır. QOL (Quality Of Life) her iki grupta da önemli ölçüde değişmediği tespit edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre klinikte fizyoterapist gözetiminde uygulanan Schroth egzersiz programının ev egzersiz ve kontrol gruplarına göre daha üstün olduğu belirtilmiştir. Ayrıca tedavi almayan kontrol grubunda skolyozun ilerlediği belirtilmiştir (29).

5. Sonuç

Adölesan idiyopatik skolyozun uygun olmayan yöntemlerle tedavi edilmesi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir. Omurga eğriliğini stabilize etmeye ve estetiği iyileştirmeye yardımcı oldukları için skolyoz yönetimi için konservatif müdahaleler tercih edilir. Korse geleneksel olarak tedavinin temel dayanağı olmuştur, ancak artan kanıtlar, FSÖE'nin adölesan idiyopatik skolyozun yönetiminde daha etkili olabileceğini göstermektedir. Üç düzlemde düzeltici egzersizler uygulamak, stabilite ve dengeyi geliştirir, nefes egzersizleri ve duruş farkındalığına odaklanır (Burger, vd., 2019)⁹.

AİS tedavisinde FSÖE fizyoterapisinin etkinliğini destekleyen yüksek kaliteli araştırmalar hala eksiktir, ancak mevcut kanıtlara göre FSÖE fizyoterapisi spinal deformiteyi stabilize etmeye ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olur. Schroth metodolojisi çok çalışılan ve etkili olduğu kanıtlanan bir egzersiz yaklaşımıdır. Schroth yaşam kalitesi göstergelerini önemli ölçüde iyileştirirken, yalnızca Schroth yönteminin gövde dönüş açısını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, belirli bir fizyoterapi tekniğinin diğerlerine göre avantajını doğrulamak için mevcut kanıtlar yetersizdir ve hala daha yüksek kaliteli araştırmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, Schroth egzersizlerinin skolyoz yönetimi üzerindeki bütüncül etkisinin yanı sıra Schroth egzersizlerinin Cobb açısı üzerindeki uzun vadeli etkisini değerlendirmek için daha fazla yüksek kaliteli çalışma ile genişletilmeli, yaşam kalitesinin farklı alanlarını da dikkate alınmalıdır.

6. Referanslar

- [1] Negrini S., Donzelli S., Negrini A., Parzini S., Romano M. ve Zaina F. (2019). Specific exercises reduce the need for bracing in adolescents with idiopathic scoliosis: A practical clinical trial. *Ann. Phys. Rehabil. Med.*, 62, 69–76. doi: 10.1016/j.rehab.2018.07.010.

- [2] Kobayashi K., Ando K., Machino M., Tanaka S., Morozumi M., Kanbara S., Ito S., Inoue T., Ishiguro N. ve Imagama S. (2020). Trends in medical costs for adolescent idiopathic scoliosis surgery in Japan. *Global Spine J.*, 10, 1040–1045. doi: 10.1177/2192568219886265.
- [3] Peng Y, Wang SR, Qiu GX, Zhang JG ve Zhuang QY. (2020). Research progress on the etiology and pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Chin Med J. (Engl)*, 133, 483-493. doi: 10.1097/CM9.0000000000000652.
- [4] Menger R.P. & Sin A.H. (2021). Adolescent and Idiopathic Scoliosis. StatPearls. Treasure Island.
- [5] Bettany Saltikov J., Parent E., Romano M., Villagrasa M. ve Negrini S. (2021). Adolescent idiopathic scoliosis: Review of conservative treatment with physiotherapy scoliosis specific exercises. *Int. J. Health Sci. Res.*, 11, 88–99.
- [6] Trzcińska S. & Nowak Z. (2020) Analysis of scoliosis deformation in the Zebris computer study as an assessment of the efficacy of the FED method in the treatment of idiopathic scolioses. *Pol. Merkur. Lek. Organ Pol. Tow. Lek.* 48, 174–178.
- [7] Weis H, Turmbull D, Tournavitis N ve Boriysov M. (2016). Treatment of Scoliosis-Evidence and Management (Review of the Literature). *Middle east J Rehabil Health Stud.*, 3, 35377. Doi: 10.17795/mejrh-35377.
- [8] Kuznia AL, Hernandez AK ve Lee LU (2020). Adolesan idiyopatik skolyoz: Sık sorulan sorular cevaplar. *Ben. Dostum. Doktor.*, 101, 19-23.
- [9] Machida M, Dubousset J, Yamada T ve Kimura J. (2009). Serum melatonin levels in adolescent idiopathic scoliosis prediction and prevention for curve progression--a prospective study. *J Pineal Res.* 46,344-8. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00669.x.
- [10] Tolo VT & Herring JA. (2020). Scoliosis-specific exercises: A state of the Art Review. *Spine Deform.* ;8, 149-155. doi: 10.1007/s43390-020-00036-1.
- [11] Steffan K. (2015). Physiotherapie in der idiopathischen Skoliosebehandlung [Physical therapy for idiopathic scoliosis]. *Orthopade.* 44, 852-858. doi: 10.1007/s00132-015-3174-0. PMID: 26415607.

- [12] Shah J., Priya T.P., Arumugam P. ve Kousalya R. (2019). Effect of Schroth method and Scientific Exercise Approach to Scoliosis (SEAS) on the Cobb Angle among the adolescent with idiopathic scoliosis: A comparative study. *Ann. Rheum. Dis.*, 78, 2151–2152.
- [13] Choudhry M.N., Ahmad Z. ve Verma R. (2016). Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Open Orthop J.*, 10, 143-154. doi: 10.2174/1874325001610010143.
- [14] Ramirez N., Johnston C.E. ve Browne R.H. (1997). The prevalence of back pain in children who have idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 79, 364-368. doi: 10.2106/00004623-199703000-00007.
- [15] Agabegi S.S., Kazemi N., Sturm P.F. ve Mehlman C.T. (2015). Natural History of Adolescent Idiopathic Scoliosis in Skeletally Mature Patients: A Critical Review. *J Am Acad Orthop Surg.*, 23, 714-723. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00037.
- [16] Asher M.A. & Burton D.C. (2006). Adolescent idiopathic scoliosis: natural history and long term treatment effects. *Scoliosis.*, 1, 1-10. doi: 10.1186/1748-7161-1-2.
- [17] Agabegi S.S., Kazemi N, Sturm P.F. ve Mehlman C.T. (2015). Natural History of Adolescent Idiopathic Scoliosis in Skeletally Mature Patients: A Critical Review. *J Am Acad Orthop Surg.*, 23, 714-23. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00037.
- [18] Burger M., Coetzee W., du Plessis L.Z., Geldenhuys L., Joubert F., Myburgh E., van Rooyen C. ve Vermeulen N. (2019). The effectiveness of Schroth exercises in adolescents with idiopathic scoliosis: A systematic review and meta-analysis. *S Afr J Physiother.*, 75, 904. doi: 10.4102/sajp.v75i1.904.
- [19] Farooqui S.I., Siddiqui P.Q.R., Ansari B. ve Farhad A. (2018). Effects of spinal mobilization techniques in the management of adolescent idiopathic scoliosis—A meta-analysis. *Int. J. Health Sci.*, 12, 44.
- [20] Zhou Z., Liu F., Li R. ve Chen X. (2021). The effects of exercise therapy on adolescent idiopathic scoliosis: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Complement. Ther. Med.*, 58, 102697. doi: 10.1016/j.ctim.2021.102697.

- [21] Monticone M., Ambrosini E., Cazzaniga D., Rocca B. & Ferrante S, 2014, 'Active self-correction and task-oriented exercises reduce spinal deformity and improve quality of life in subjects with mild adolescent idiopathic scoliosis-results of a randomised controlled trial', *European Spine Journal* 23, 1204–1214. 10.1007/s00586-014-3241-y.
- [22] Schreiber S., Parent E., KhodayariMoez E., Hedden D., Hill D. ve Moreau M. (2016). Schroth physiotherapeutic scoliosis-specific exercises added to the standard of care lead to better Cobb angle outcomes in adolescents with idiopathic scoliosis – An assessor and statistician blinded randomized controlled trial, *PLoS One* 11, 1–17. 10.1371/journal.pone.0168746.
- [23] Fusco C., Zaina F., Atanasio S., Romano M., Negrini A. ve Negrini S., (2011). Physical exercises in the treatment of adolescent idiopathic scoliosis: An updated systematic review., *Physiotherapy Theory Practice*, 27, 80–114. 10.3109/09593985.2010.533342.
- [24] Schreiber S., Parent E.C., Moez E.K., Hedden D.M., Hill D., Moreau M.J. (2015). The effect of Schroth exercises added to the standard of care on the quality of life and muscle endurance in adolescents with idiopathic scoliosis – An assessor and statistician blinded randomized controlled trial: SOSORT 2015 award winner. *Scoliosis* 10, 24.
- [25] Ranchordas, M.K., Rogerson D., Soltani H. ve Costello J.T. (2018). Antioxidants for preventing and reducing muscle soreness after exercise: Cochrane systematic review. *Br J*.
- [26] Kocaman H., Bek N., Kaya M.H., Büyükturan B., Yetiş M. ve Büyükturan Ö. (2021). The effectiveness of two different exercise approaches in adolescent idiopathic scoliosis: A single-blind, randomized-controlled trial. *PLoS ONE.*, 16, e0249492. doi: 10.1371/journal.pone.0249492.
- [27] Kim K.D. & Hwangbo P.N. (2016). Effects of the Schroth exercise on the Cobb's angle and vital capacity of patients with idiopathic scoliosis that is an operative indication. *J. Phys. Ther. Sci.* 28, 923–926. doi: 10.1589/jpts.28.923.
- [28] Kwan K.Y.H., Cheng A.C.S., Koh H.Y., Chiu A.Y.Y. ve Cheung K.M.C. (2017). Effectiveness of Schroth exercises during bracing in adolescent idiopathic scoliosis: Results from a preliminary study—SOSORT Award 2017 Winner. *Scoliosis Spinal Disord.* 12, 32. doi: 10.1186/s13013-017-0139-6.

- [29]- Kuru T., Yeldan I., Dereli E.E., Özdiñçler A.R., Dikici F. ve Çolak I. (2016). The efficacy of three-dimensional Schroth exercises in adolescent idiopathic scoliosis: A randomised controlled clinical trial. *Clin. Rehabil.* 30, 181–190. doi: 10.1177/0269215515575745.
- [30] Durlak JA. (2009). How to select, calculate, and interpret effect sizes. *J. Pediatr Psychol.* 34, 917-28. doi: 10.1093/jpepsy/jsp004.

insac

www.insackongre.com
insackongre@gmail.com



