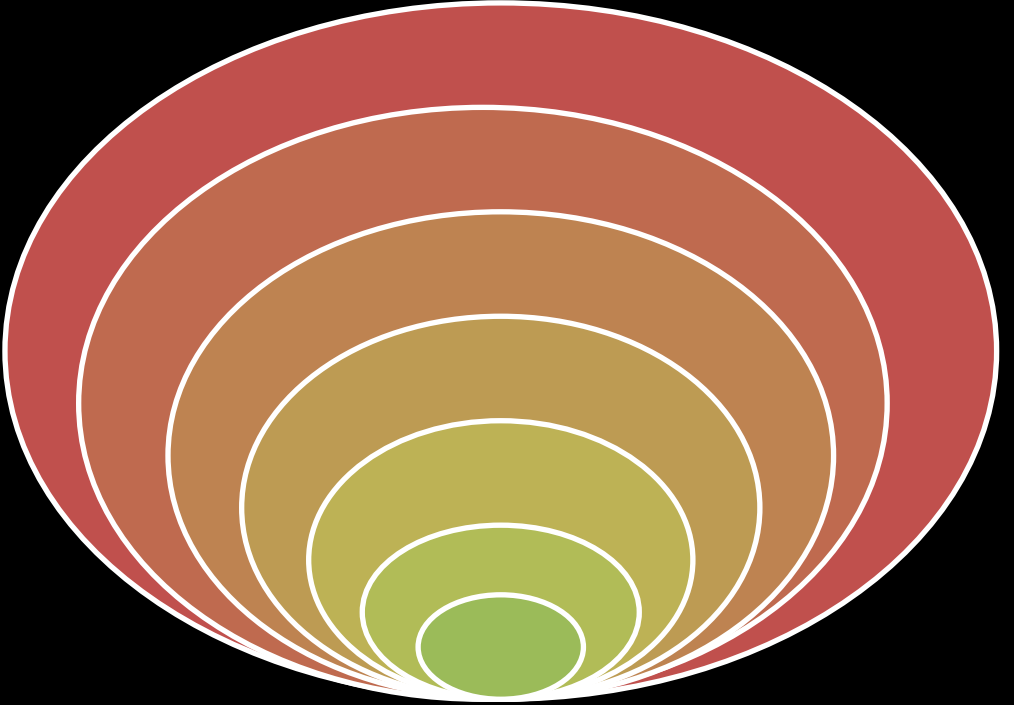


International Researches in Health Sciences




Editör
Doç.Dr. Mehmet Dalkılıç

International Researches in Health Sciences



Editör
Doç.Dr. Mehmet Dalkılıç

Ankara, 2019

Kitap Adı : International Researches in Health Sciences
İmtiyaz Sahibi : Gece Kitaplığı
Genel Yayın Yönetmeni : Doç. Dr. Atilla ATİK
Kapak&İç Tasarım : Melek ZORLUSOY
Sosyal Medya : Arzu ÇUHACIOĞLU
Yayına Hazırlama : Gece Akademi  Dizgi Birimi
Yayıncı Sertifika No : 15476
Matbaa Sertifika No : 34559
ISBN : 978-605-7809-42-1

Editör: Doç.Dr. Mehmet Dalkılıç

The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission. Gece Akademi is a subsidiary of Gece Kitaplığı.

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. Gece Akademi, Gece Kitaplığı'nın yan kuruluşudur.

Birinci Basım/First Edition ©Mart 2019/Ankara/TURKEY ©copyright



Gece Publishing

ABD Adres/ USA Address: 387 Park Avenue South, 5th Floor, New York, 10016, USA

Telefon/Phone: +1 347 355 10 70

Gece Akademi

Türkiye Adres/Turkey Address: Kocatepe Mah. Mithatpaşa Cad. 44/C Çankaya, Ankara, TR

Telefon/Phone: +90 312 431 34 84 - +90 555 888 24 26

web: www.gecekitapligi.com — www.gecekitap.com

e-mail: geceakademi@gmail.com

International Researches in Health Sciences

Editör

Mehmet Dalkılıç

Yazarlar

Chapter 1: Derya Çiçek Polat,

Chapter 2: Hüseyin Avni Eroğlu,

Chapter 3: Hüseyin Avni Eroğlu,

Chapter 4: Nazlı Zeynep Alpaslan Yaylı, Elif Töre Sari,

Chapter 5: Nazlı Zeynep Alpaslan Yaylı, Yasemin Beliz Önder,

Chapter 6: E. Elif Özkan,

Chapter 7: Serap Keskin Tunç, Yusuf Rodi Mızrak,

Chapter 8: Serap Keskin Tunç, Yusuf Rodi Mızrak,

Chapter 9: Sacide Pehlivan, Ayşe Gaye Tomatir,

Chapter 10: Ayşe Altan Atalay

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

Chapter 1	1
Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Bazı Bitkiler (Derya Çiçek Polat)	1
1. Giriş.....	2
2. AH'de Kullanılan Bazı Bitkiler:	3
3. Sonuç ve Öneriler	8
4. Kaynakça.....	9
Chapter 2	13
Medical Ozone Application in Integrative Treatment (Hüseyin Avni Eroğlu)	13
1. A Brief History of Ozone Gas (O ₃).....	14
2. Properties and Formation of Ozone Gas	14
3. Basic Principles of Ozone Therapy	15
4. Ozone Therapy Application Areas	16
5. References	17
Chapter 3	19
Hyperbaric Oxygen Therapy (Hüseyin Avni Eroğlu).....	19
1. Oxygen	20
2. Hyperbaric Oxygen Therapy.....	20
3. References	22
Chapter 4	25
Dental Lazerler (Nazlı Zeynep Alpaslan Yaylı, Elif Töre Sarı)	25
1. Giriş.....	26
2. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler.....	28
3. Lazer Enerjisi ve Doku Sıcaklığı.....	31
4. Sonuç.....	31
Kaynaklar.....	31
Chapter 5	35
Kemik Greftleri (Nazlı Zeynep Alpaslan Yaylı, Yasemin Beliz Önder)	35
1. Giriş.....	36
2. Kemik Greftleri.....	37
3. Kemik Oluşum Mekanizması	42

Kaynaklar.....	43
Chapter 6	47
Oligometastatik Prostat Kanserine Yaklaşım (E. Elif Özkan).....	47
1. Giriş.....	48
2. Görüntüleme Modaliteleri.....	50
3. Güncel Tedavi Yaklaşımları.....	52
4. Sonuç.....	57
5. Kaynaklar.....	58
Chapter 7	65
Temporomandibular Eklem Hastalıkları ve Güncel Tedavi Yaklaşımları (Serap Keskin Tunç, Yusuf Rodi Mızrak).....	65
1. Temporomandibular Eklem Anatomisi Ve Fizyolojisi.....	66
2. TME'nin Patolojisi.....	68
3. Temporomandibular Bozuklukların Cerrahi Olmayan Tedavileri.....	72
4. Kaynaklar.....	75
Chapter 8	79
Ototransplantasyon ve Reimplantasyon (Serap Keskin Tunç, Yusuf Rodi Mızrak)....	79
1. Ototransplantasyon.....	80
2. Komplikasyonlar.....	81
3. Reimplantasyon.....	82
4. Rezorpsiyon Tipleri.....	83
5. Devital Dişlerin Reimplantasyonu.....	83
6. Florür.....	83
7. Endodontik Tedavi.....	84
8. Antibiyotikler.....	84
9. Taşıma Solüsyonu.....	84
10. Splintleme.....	84
11. Kaynaklar.....	85
Chapter 9	87
Romatoid Artrit Moleküler Patogenezi (Sacide Pehlivan, Ayşe Gaye Tomatir).....	87
1. Introduction.....	89
2. Epidemiology.....	89
3. Etiology.....	90

4. Genetics.....	90
5. Environmental factors	93
6. Pathogenesis.....	94
7. Pathology.....	94
8. Conclusion.....	94
Chapter 10	99
A Cross-sectional Examination of the Relationship of Attentional Control with Anxiety and Depression: Mediator role of Repetitive Negative Thinking (Ayşe Altan Atalay) .	99
1. Introduction.....	100
2. Method	103
3. Results.....	104
4. Discussion	106
5. References	108

CHAPTER 1

**Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Bazı Bitkiler
(Derya Çiçek Polat)**

Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Bazı Bitkiler

Derya ÇİÇEK POLAT

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Tandoğan, ANKARA.
polatd@ankara.edu.tr*

1. Giriş

Yaşlı popülasyonunun arttığı toplumlarda demans önemli bir sağlık problemidir. Demans, bilişsel ve entelektüel işlevlerde azalma sonucu bellek, konuşma, algılama, hesaplama, yargılama, soyut düşünme ve problem çözme gibi bilişsel fonksiyonlarda bozukluk olarak tanımlanmaktadır (Koçer, 1999; Aydemir ve Kısa, 2001). Dünyada yaklaşık 35,6 milyon insanın demans problemi olduğu 2010 yılında yapılan çalışmalarla saptanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde 2040 yılında demans oranının %70'den fazla olacağı öngörülmektedir (Canbolat ve Yardımcı, 2016). Demansın en çok görülen tipi Alzheimer hastalığıdır (Koçer, 1999). Bu hastalık 1907 yılında Alman hekim Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır (Bıyıklı ve Şanlıer, 2014). Alzheimer hastalığı (AH), günlük yaşamsal aktivitelerde azalma ve bilişsel yeteneklerde bozulma ile karakterize, nöropsikiyatrik semptomların ve davranış değişikliklerinin eşlik ettiği nörodejeneratif bir hastalıktır. AH'nin tam nedeni bilinmemekle birlikte yaşlanma, oksidatif stres, genetik ve çevresel etmenler, immünolojik değişiklikler risk faktörleri arasında sayılmaktadır (Küçükgüçlü, 2003). Ayrıca hastalığın diğer olası risk faktörleri kadın cinsiyeti, Down sendromu, düşük eğitim seviyesi, bilişsel aktivite gerektirmeyen işlerde çalışma, kafa travması, miyokard enfarktüsü öyküsü, atherosklerotik karotid hastalığı, hipertansiyon, atrial fibrilasyon, diyabet hastalığı, alkol kullanımı olarak sayılmaktadır (Topçuoğlu ve Selekler, 1998).

AH'de histopatolojik olarak birçok bulgu görülür. Bunlar senil amioid plaklar, nörofibriler yumak oluşumu, sinaps nöron kaybı ve beyinde belirgin bir atrofi olarak belirlenmiştir. Özellikle amigdala, hipokampus ve neokortekste görülen senil plakların oluşumu hastalığın en önemli histopatolojik belirtisidir. Fakat sadece bunların oluşumunu saptamak AH'nin tanısında yeterli değildir. Çünkü senil plak oluşumu ve nörofibriler yumak, hem normal yaşlanmada hem de bazı başka nörodejeneratif hastalıklarda görülebilir. Bundan dolayı AH'nin kesin tanısında bunların belli bir nöroanatomik dağılımda ve belli miktarlarda oldukları gösterilmelidir (Topçuoğlu ve Selekler, 1998).

AH'nin nedenlerinden biri, beyindeki kolinerjik kayıpların olmasıdır. AH sırasında kolinerjik kavşak ve sinapslardan salınan asetilkolin miktarının azaldığı saptanmıştır. Asetilkolini hidroliz eden asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek asetilkolin miktarının artırılması sağlanmıştır (Quinn, 1987; Francis vd., 1999; Orhan, 2008). Yapılan çalışmalarda iki tip kolinesteraz

enzimi bulunmuştur. Asetilkolinesteraz, merkezi ve periferik, kolinerjik ve adrenerjik, sinir ve kas dokusunda, eritrositlerde ve plasental dokuda bulunmaktadır. Bütirilkinesteraz ise karaciğer ve periferik sinir sisteminde bulunmaktadır. AH durumunda bütirilkinesteraz miktarının normal insanlarda daha fazla olduğu belirlenmiştir (Massoulie vd., 1993; Orhan, 2008).

Bugün AH'nin tedavisi tam olarak mümkün değildir. Uygulanan yöntemler semptomları azaltmaya yöneliktir. Tedavi kolinerjik iletimin artırılmasına dayanan farmakolojik ajanlarla yapılmaktadır. Kolinerjik sinapslardaki asetilkolinin inhibisyonunu azaltan yani asetilkolinesteraz inhibitörleri AH'nin tedavisinde kullanılmaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış kolinesteraz inhibitörleri Galantamin, takrin, donepezil ve rivastigmin olarak kayıtlarda geçmektedir (Özkay vd., 2011).

Diğer tedavi stratejileri de şunlardır:

1. Antioksidatif tedavi
2. Antiinflamatuvar ilaçlar
3. Nörotrofik faktörler
4. Östrojen tedavisi
5. Amiloid prosesini etkileyen ilaçlar (Topçuoğlu ve Selekler, 1998).

Bitkiler sahip oldukları anti-inflamatuvar ve antioksidan etkileri nedeniyle AH'de kullanılabilir. Tıbbi bitkilerin içerdikleri doğal COX-2 inhibitörleri, asetilkolinesteraz (AChE) enzimini inhibe eder. Anti-inflamatuvar etkiye sahip bitkiler AH sırasında beyinde oluşan inflamasyonu azaltır. AH nedeniyle oluşan beyin hücrelerinin dejenerasyonunu yavaşlatırlar ve beyin işlev kabiliyetini artırır. Tıbbi bitkilerin önemli avantajlarından biri farmasötik ajanlara kıyasla zayıf toksisiteye sahip olmalarıdır (Singhal vd., 2012). AH'de tedaviye ne kadar erken başlanırsa o kadar iyi sonuç elde edilir. Bu nedenle aile öyküsünde AH olan kişiler, hastalığın semptomlarının çıkmasını geciktirmek veya önlemek amacıyla bu bitkilerden faydalanabilirler.

2. AH'de Kullanılan Bazı Bitkiler:

2.1. *Centella asiatica* L. (Apiaceae)

Centella asiatica (Gotu kola) bitkisinin yaprakları, ayurvedik tedavi yöntemleri arasında hafızayı ve sinir sistemi fonksiyonlarını güçlendirici, canlandırıcı bitki olarak bilinir. Geleneksel Çin Tıbbı'nda da fiziksel ve mental yorgunluğa karşı koruyucu olarak kullanılmaktadır (Howes vd., 2003; Orhan, 2012; Singhal vd., 2012).

Bu bitkinin uçucu yağ içeriğinde monoterpenler (α -pinen, β -pinen, γ -terpinen) ve seskiterpenler bulunmakta ve bunların asetilkolinesteraz inhibitör aktivitelerinin olduğu bilinmektedir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda antidepresan ve kolinomimetik aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (Howes vd., 2003). Ayrıca içerdiği iki majör triterpen saponozitin (asiatik ve madekassik asit) beyinin yaşlanması üzerinde olumlu etkileri olduğu bulunmuştur (Orhan, 2012). Bu sonuçlar *C. asiatica*'nın AH'de ki anksiyete ve depresyon semptomlarını tedavi etmek için uygun olabileceğini ve aynı zamanda kolinerjik aktivite ve bilişsel fonksiyonu arttırabileceğini göstermiştir (Howes vd., 2003; Orhan, 2012; Akram ve Nawaz, 2017; Sabaragawa vd., 2018; Bazzari ve Bazzari, 2018).

2.2. *Galanthus* sp. (Amaryllidaceae)

Galanthus sp. (Kardelen) türlerinden izole edilen en önemli bileşik Galantamin alkaloididir. Bu alkaloid, uzun süreli merkezi etki gösteren bir asetilkolinesteraz inhibitörü olup, ayrıca nöronları oksitativ stres ve hasarlara karşı koruma özelliğindedir (Howes vd., 2003; Orhan vd., 2010; Wu vd., 2011; Essa vd., 2012; Sarıkaya vd., 2012). AH gibi kolinerjik ilişkili nörodejenaratif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Lilienfeld, 2002; Singhal vd., 2012). Galantaminin en çok görülen yan etkisi bulantıdır. Ancak, galantaminin dozu yavaş yavaş yükseltmek suretiyle, bu yan etkisini azaltmak mümkündür. Ayrıca galantaminin karaciğer üzerine herhangi bir toksisitesinin olmadığı gösterilmiştir (Tariot vd., 2000). Galantamin ayrıca AH tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan asetilkolinesteraz inhibitörüdür (Essa vd., 2012). Avusturya, Almaya gibi ülkelerde AH'ye karşı kullanılmak üzere galantamin alkaloidini etken madde olarak içeren "Nivalin" isimli preparat onay almıştır (Shu, 1998). Ayrıca galantamin hidrobromür içeren "Beklamen" ve "Reminly" isimli preparatlar piyasada satılmaktadır.

2.3. *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae)

Ginkgo biloba (Mabet ağacı, Japon eriği) yaklaşık 200 milyon yıllık bir geçmişe sahiptir. Çin'de geleneksel olarak enerji, güç vermesi amacıyla kullanılır. *Ginkgo* yaprak ekstraktlarının AH ve yaş ile alakalı diğer nörolojik hastalıklarda tedavi edici ve nöroprotektif etkili flavonoidler, organik asitler ve terenoitler bakımından zengin olduğu bilinmektedir (Oken vd., 1998; Wu vd., 2011; Essa vd., 2012; Akram ve Nawaz, 2017; Bazzari ve Bazzari, 2018). Ginkgolit, bilobalit, ginkgolik asit ve ginkgo flavon glikozit bilinen aktif bileşenleridir. Beyin işlev kapasitesini artırma yeteneğine ek olarak yaşlı hayvanlarda hipokampüste asetilkolin reseptörlerini normalleştirdiği, kolinerjik iletimi arttırdığı görülmüştür (Orhan vd., 2010; Wu vd. 2011). Yapılan klinik çalışmalarda düşük yan etkili olduğu ve Donepezil veya Tacrin gibi reçeteli ilaçlarla benzer şekilde terapötik etki gösterdiği saptanmıştır (Singhal vd., 2012).

2.4. *Huperzia serrata* (Thunb. ex Murray) Trevis. (Lycopodiaceae)

Huperzia serrata (Huperzia), geleneksel olarak ağrıyı azaltması ve zehir antidotu olarak kullanımının yanı sıra eziklerde, zorlamalarda ve şizofrenide kullanımı mevcuttur. Bu tür, aktif bileşiklerden olan Lycopodium alkaloidlerini içermektedir. Huperzine A; dikkate değer bir AChE inhibitör aktiviteye sahiptir. 1990lı yıllarda Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından AH'nin tedavisinde kullanımını onaylamıştır. Bu bileşik, FDA tarafından kabul gören diğer bileşiklerle (Takrin, Donepezil, Galantamin ve Rivastigmin) karşılaştırıldığında güçlü bir asetilkolin esteraz aktivitesinin yanında ayrıca kan-beyin engelini geçmesiyle de dikkat çekmektedir. Oral yoldan alınımında yüksek biyoyararlanıma sahiptir ve uzun süreli asetilkolinesteraz inhibitör etki göstermektedir. Huperzine A'nın algı yeteneğini artırması da ayrıca ilginç olan etkilerinden biridir. Antioksidatif enzim düzenleyici, mitokondriyal difüzyonu azaltma ve serbest radikalleri süpürücü aktivitelerinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle; algıda azalma, demans, beyin travması, şizofreni ve yaşlanmadan dolayı olan unutkanlıklarda etkilidir (Howes vd., 2003; Wu vd., 2011; Singhal vd., 2012). Nöroprotektif etkisini demans patogeneğinde yer alan birden fazla mekanizma üzerinden gösteren Huperzine A'nın, şu anda

tedavide kullanılan 1. ve 2. Kuşak kolinesteraz inhibitörlerine göre oldukça avantajlı bir bileşik olması nedeniyle, yakın gelecekte demans tedavisinde yer alacak en son ilaç olmaya aday önemli bir bileşiklerden biridir (Orhan vd., 2010).

2.5. *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae)

Melissa officinalis (Oğulotu) bitkisinin anti-asetilkolinesteraz ve antioksidan aktivitesi olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bilişsel gerilemeyi geçici olarak iyileştirdiği ve ruh halinde olumlu etkilere neden olduğu saptanmıştır. Kullanımıyla ilgili hiçbir yan etki veya toksisite belirtisi bildirilmemiştir (Perry vd., 1998,1999; Akhondzadeh vd., 2003; Singhal vd., 2012; Bazzari ve Bazzari, 2018).

2.6. *Panax ginseng* Meyer (Araliaceae)

Panax ginseng (Ginseng), Kore, Japonya ve Çin geleneksel tıbbında çeşitli rahatsızlıklar için uzun yıllar boyunca kullanılan bir bitkidir. Kökleri geleneksel olarak vücudu ve zihni canlandırmak, fiziksel gücü arttırmak, yaşlanmayı önlemek ve canlılığı artırmak için kullanılmıştır. Ana aktif farmakolojik maddesi triterpenoit türevi ginsenositlerdir (Cho, 2012; Essa vd., 2012; Singhal vd., 2012). Ginseng'in AH'de koruyucu etkisi çalışmalar sonucu saptanmıştır. Yapılan bir araştırmada ginseng (n=58) ve kontrol (n=39) grupları oluşturulmuş, Ginseng grubuna 12 hafta boyunca *P. ginseng* tozu verilmiştir (4,5g/gün). Bilişsel performanslarına bakabilmek için; 12 hafta boyunca ve doz alınımından itibaren 12 hafta, mini-mental durum muayenesi yapılmış ve AH'nin durum değerlendirme skalasına bakılmıştır. *P. ginseng* kullanımı boyunca bilişsel performansta ilerleme görülmüştür. *P. ginseng* kullanımının kesildiği andan itibaren de bu performansın gerilediği görülmüştür. Bu sonuçlar klinik olarak *P. ginseng*'in bilişsel performans üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (Lee vd., 2008; Akram ve Nawaz, 2017; Bazzari ve Bazzari, 2018).

2.7. *Physostigma venenosum* Balf. (Fabaceae)

Physostigma venenosum (Kalabar baklası), Afrika'da geleneksel olarak, bir suçtan yargılanan insanların suçlu yada suçsuz olduğunu belirlemek amacıyla geleneksel olarak zehir amacıyla kullanılmış bir bitkidir. İçerisinde asetilkolinesteraz aktiviteye sahip indol alkaloid fizostigmininden dolayı çeşitli *in vivo* çalışmalarla hafıza kuvvetlendirici etkinliğine bakılmıştır (Howes vd., 2003).

1980'li yılların başlarında oral ve intravenöz olarak asetilkolinesteraz inhibitörlerinin klinik uygulamasına başlanılmıştır. Bu uygulamalarda, *Physostigma venenosum* bitkisinden izole fizostigmin kullanılmıştır. Fizostigmin; kan-beyin engelini geçebilmesine rağmen, kısa yarı ömre ve dar terapötik indekse sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca ishal, baş dönmesi, baş ağrısı ve kusma gibi bir çok yan etkisi saptanmıştır. Bu nedenle AH'de kullanımı bırakılmış, daha sonra sentezi yapılan asetilkolinesteraz inhibitörü aktiviteye sahip bazı ilaçlara (Rivastigmin) model oluşturmuştur (Thal vd., 1983; Howes vd., 2003; Metha vd., 2012).

2.8. *Polygala tenuifolia* Willd. (Polygalaceae)

Polygala tenuifolia (Sütotu); Geleneksel Çin Tıbbı'nda hafıza kaybı ve algıyı güçlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca ekspektoran, sedatif, antipiskotik ve antiinflamatuvar gibi terapötik etkilerinde olduğu

bilinmektedir. *P. tenuifolia* türünün toprakaltı kısmında poligalasaponinleri (Tenuifolin) bulunmaktadır, bunlar siklik adenozin monofosfat üretimini ve asetilkolin esteraz enzimini inhibe eder kolinerjik transmisyonu artırır. Tenuifolin bileşiği, kan-beyin engelini aşabilmesi ve asetilkolin esteraz inhibisyonu yapması nedeniyle nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Wu vd., 2011; Singhal vd., 2012).

2.9. *Rosmarinus officinalis* L. (Lamiaceae)

Rosmarinus officinalis (Biberiye), antioksidan aktiviteye sahip olması ve bitkisinin COX-2 inhibitör etkisinden dolayı Alzheimer hastalığına karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir (Singhal vd., 2012). Biberiye yaprakları ferulik asit ve karsonik asitce zengindir. Bu bileşiklerin antioksidan etkileri vardır. Ayrıca karsonik asitin, sinir dokusunun büyümesinde gerekli olan sinir büyüme faktörü (NGF) üzerinde etkisi vardır. Karnosol ve karsonik asitin antioksidan aktivitesini saptamak için Caco-2 hücreleri üzerinde yapılan *in-vitro* çalışmada, karnosol ve karsonik asitin lipid peroksidasyonuna ve membran hasarına karşı hücreleri koruduğu görülmüştür (Essa vd., 2012; Singhal vd., 2012; Bazzari ve Bazzari, 2018).

İngiltere’de tıbbi bitki uzmanları ve aromaterapistlerin hafıza ile ilgili sorunlarda kullandığı ve Antik Yunan döneminde de öğrencilerin zihnini uyarmak için kullandığı literatürlerde geçmektedir (Perry vd., 1998; 1999).

2.10. *Salvia officinalis* L. (Lamiaceae)

Salvia officinalis (Adaçayı), Geleneksel Çin Tıbbı’nda multifonksiyonel olarak antibiyotik, antihidrotik, astrenjan ve antifungal olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Geleneksel Çin Tıbbı’nda, AH’nin % 40’unda etkili olduğu literatürlerde geçmektedir (Perry vd., 1998; 1999). Bilindiği gibi oksidatif stres, nörodejeratif hastalıklara yol açmaktadır. *S. officinalis* içerdiği ursolik asit karnosik asit ve rosmarinik asit nedeniyle antioksidatif ve asetilkolinestraz aktiviteye sahiptir. Bu nedenle bu bitkiye ait ekstraların Alzheimer hastalığı ve demans tedavisinde kullanıma aday olduğu düşünülmektedir (Akhondzadeh vd., 2003; Wu vd., 2011; Essa vd., 2012; Singhal vd., 2012; Akram ve Nawaz, 2017; Bazzari ve Bazzari, 2018).

Salvia lavandulae türünün uçucu yağları üzerinde yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda uçucu yağın içerisindeki bileşenlerin (α -pinen, β -pinen, 1,8-sineol, kâfur, borneol, geraniol) gastrointestinal sistemi ve kan-beyin engelini geçerek beyine ulaştığı ve asetilkolin esteraz inhibitör aktivitesi olduğu görülmüştür (Perry vd., 2000; 2002).

2.11. *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil. (Rubiaceae)

Uncaria rhynchophylla, baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo ve tinitus gibi nöropsikiyatrik sendromları azaltan etkiye sahiptir. Korinoksin, rinkofilin, isorinkofilin, isokorinoksin, hirsutein ve hirsutin isimli nöroprotektif alkaloidler içermektedir. Alzheimer hastalığının etiolojisinden biri olan merkezi sinir sistemindeki senil plaklar olarak biriken yüksek nörotoksik A β fibrilleri karşı etkilidir. *Uncaria rhynchophylla* ekstralarının A β fibrillerine karşı önemli derecede inhibisyon etkisi olduğu belirlenmiştir. Bu yüzden gelecekte AH’ye karşı koruyucu olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (Wu vd., 2011).

2.12. *Withania somnifera* (L.) Dunal (Solanaceae)

Withania somnifera'ya ait glikowithanolitler önemli antioksidan özelliğine sahiptir. Bu bitkinin hücre yenileyici etkisinin de olduğu bilinmektedir (Singhal vd., 2012). Witanozit IV, önemli bir kimyasal bileşendir. Yapılan bir çalışmada ratlara oral yoldan verilen witanozit IV'nin sinaptik kayıplarda ve hafıza kayıplarında azalma sağladığı saptanmıştır. Witanozit IV 'ün kan beyin engelini geçen hidrofobik bir bileşiğe (sominone) metabolize olduğu ve bu bileşiğin önemli derecede akson ve dentrit artışı sağladığı gözlenmiştir. Daha detaylı araştırmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir (Essa vd., 2012; Akram ve Nawaz, 2017).

2.13. Diğer Bitkiler

- *Acorus calamus* L. (Araceae) (Eğir kökü) bitkisinin asetilkolin esteraz inhibitör aktivitesi vardır. Hafıza kaybı, öğrenme performansında düşüklük durumlarında hafıza artırıcı olarak kullanılmaktadır. Ayurveda'da hafıza kaybında ve onunla ilişkili semptomlarda kullanıldığı bilinmektedir (Singhal vd., 2012).

- *Camellia sinensis* L. Kuntze (Theaceae) (Çay) bitkisinden elde edilen yeşil çay geniş bir tüketime sahiptir. Yeşil çay polifenoller açısından çok zengindir. Yapılan çalışmalarda da serbest radikal avcısı olduğu ve hücreler arası sinyalizasyonda etkili olduğu görülmüştür. Majör flavonoidlerinden olan kateşin ve epikateşin kuru bir yaprağın %30 nu, epigallokateşin gallat %10 nu oluşturmaktadır. *In-vivo* ve *in-vitro* çalışmalarda epigallokateşin gallatın amiloid β birikimini düzenlediği saptanmıştır (Essa vd., 2012; Namita vd., 2012).

- *Carica papaya* L. (Caricaceae) (Papaya) yaygın kullanılan tıbbi bir meyvedir. Serbest radikaller ve oksidatif stres üzerinde etkilidir. Bu etkisi *in vitro* çalışmalarla kanıtlanmıştır. AH üzerindeki nöroprotektif etkisini aydınlatmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (Essa vd., 2012; Barbagallo vd., 2015).

- *Coffea* sp. L. (Rubiaceae) (Kahve), dünya çok tüketilen bir antioksidandır. Nöroprotektif özelliği yüksek oranda kafein içermesinden dolayıdır. Yapılan çalışmalarda kafeinin fareler üzerinde hafızada ve bilişsel olarak ilerleme sağladığı görülmüştür (Essa vd., 2012).

- *Crocus sativus* L. (Iridaceae) (Safran), baharat olarak kullanılan bir bitkidir. İran'da geleneksel olarak demans ve depresyon tedavisi amaçlı kullanılmaktadır. Etnofarmakolojik araştırmalar sonucunda biliş ve hafızayı geliştirme potansiyeline sahip olduğu görülmüştür (Essa vd., 2012; Akram ve Nawaz, 2017).

- *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) (Zerdeçal) bitkisi; Kurkumin kaynağıdır. Yapılan çalışmalar, kurkuminin anti-inflamatuar, antioksidan etkisinden dolayı AH'ye karşı mücadeleye yardımcı bir bileşik olduğunu göstermiştir. Düzenli tüketiminin zihni dengede tutmaya yardımcı olduğu saptanmıştır (Singhal vd., 2012; Akram ve Nawaz, 2017; Bazzari ve Bazzari, 2018).

- *Epimedium koreanum* Nakai (Berberidaceae) bitkisinden izole edilen epimedium alkaloidinin kuvvetli asetilkolin esteraz inhibitör aktivitesi saptanmıştır. AH'ye karşı etkili olabileceği düşünülmektedir. Bunun hakkında çalışmalar devam etmektedir (Zhang vd., 2013).

- *Juglans regia* L. (Juglandaceae) (Ceviz); yağ asidi, alfa tokoferol, vitamin ve polifenol açısından zengindir. Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında cevizle beslenen kişilerde nörodejeneratif hastalık görülme sıklığı az olduğu görülmüştür. İçerdiği polifenol bileşiklerin amiloidojenik aktiviteden sorumlu olabileceği saptanmıştır. Ayrıca güçlü bir antioksidan kaynağı olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle, ceviz bakımından zengin bir diyet ile beslenmenin AH'ye karşı koruyucu yada geciktirici etkisi olduğu düşünülmektedir (Essa vd., 2012).

- *Malus domestica* Borkh. (Rosaceae) (Elma) üzerinde yapılan çalışmalarda elma suyunun sinaptik sinyalizasyonu ve oksidatif hasarı iyileştirme potansiyeline sahip olduğu görülmüştür. Antioksidan etkisinden dolayı nöroprotektif olduğu düşünülmektedir. Farelerle yapılan çalışmalarda elma suyuyla beslenen farelerin frontal korteks ve hippokampusunda asetilkolin seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda elma suyu tüketiminin AH'ye karşı doğal koruyucu görevi olduğu saptanmıştır (Essa vd., 2012).

- *Punica granatum* L. (Punicaceae) (Nar), yüksek antioksidan özelliği olan ellajik asitce zengindir. Ellajik asitin Aβ indüklenmesine bağlı nörotoksititeyi düzenlediği bilinmektedir (Essa vd., 2012; Akram ve Nawaz, 2017).

- *Sternbergia sicula* (Amaryllidaceae) ve diğer *Sternbergia* türleri ile yapılan çalışmalarda asetilkolinesteraz inhibitör aktiviteye sahip bileşiklerin olduğu *in vitro* yöntemle Elman yöntemiyle saptanmıştır (Çiçek vd., 2010; Orhan vd., 2011)

- *Vaccinium angustifolium* Ait. (Ericaceae) (Yaban mersini), sitoprotektif antioksidan fenollerden antosiyanin kaynağıdır. Yapılan çalışmalar yaban mersininin hafıza ve beyini bilişsel olarak yenilediğini göstermiştir. Preklinik çalışmalar da bunu desteklemektedir (Essa vd., 2012).

3. Sonuç ve Öneriler

AH, günümüzün insanların günlük ve sosyal hayatlarını etkileyen önemli hastalıklarından biridir. İnsan ömrü uzadıkça ve yaşlı popülasyon arttıkça bu hastalığın görülme sıklığı da artmaktadır (Canpolat ve Yardımcı, 2016). Bu hastalığın günümüzde tam tedavisi yapılamamakla birlikte, bu konuda çalışmalar halen sürmektedir.

Bu çalışmada AH hakkında bilgi verilmiş ve tedavisinde kullanılan bazı bitkilerden bahsedilmiştir. Bitkiler birçok hastalıkta olduğu gibi AH için de bizlere yardımcı olmaktadır. Birçok bitkinin sahip olduğu antioksidan, anti-inflamatuvar ve nöroprotektif özellik AH'ye karşı koruyucu ve önleyici etki sağlamaktadır. AH' de tedaviye ne kadar erken başlanırsa tedavinin de bir o kadar etkili olacağı bilinmektedir. Bu nedenle aile geçmişinde AH olan kişiler, bu hastalığa karşı önlem olarak bitkilerden faydalanabilirler (Singhal vd., 2012). AH tedavisine yönelik çalışmalarda bitkilere ve bitkilerden izole edilen etkin maddelere daha çok yer verilmesi gerektiği ve daha çok klinik çalışmanın yapılması gerektiği düşünülmektedir.

4. Kaynakça

Aydemir, Ç., Kısa, C. (2001). "Konstültasyon Liyezon Psikiyatrisinde Demans." *Klinik Psikiyatri*; 4: 203-211.

Akhondzadeh, S., Noroozian, M., Mohammadi, M., Ohadinia, S., Jamshidi, A.H., Khani, M. (2003). "*Melissa officinalis* Extract in The Treatment of Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease: A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled Trial." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 74: 863-866.

Akhondzadeh, S., Noroozian, M., Mohammadi, M., Ohadinia, S., Jamshidi, A.H., Khani, M. (2003). "*Salvia officinalis* Extract in Treatment of Patients with Mild to Moderate Alzheimer's disease: a Double Blind, Randomized and Plesebo-Controlled Trial" *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*; 28: 53-59.

Akram, M., Nawaz, A. (2017). "Effects of Medicinal Plants on Alzheimer's Disease and Memory Deficits." *Neural Regeneration Research*; 12(4): 660-670.

Barbagallo, M., Marotta, F., Dominguez, L.J. (2015). "Oxidative Stress in Patients with Alzheimer's Disease: Effect of Extracts of Fermented Papaya Powder." *Mediators of Inflammation*; 624801:1-6.

Bazzari, A.H., Bazzari F.H. (2018). "Medicinal Plants for Alzheimer's disease: An Update Review." *Journal of Medicinal Plants Studies*; 6(2): 81-85.

Bıyıklı, A.E., Şanlıer, N. (2014). "Alzheimer Hastalığı ve Beslenme." *Genel Tıp Dergisi*; 24(2): 62-65.

Canbolat, E., Yardımcı, H. (2016). "Alzheimer Hastalığı ve Koruyucu Besin Öğeleri." *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*; 6(2): 139-145.

Cho, I.H. (2012). "Effects of *Panax ginseng* in Neurodegenerative Diseases." *Journal of Ginseng Research*; 36(4): 342-353.

Çiçek, D., Somer, Ü.N., Kaya, G.İ. (2010). "Quality Control and Anticholinesterase Activity Determinations on *Sternbergia sicula*." *Marmara Pharmaceutical Journal*; 14: 121-124.

Essa, M.M., Vijayan, R.K., Gonzalez, G.C., Memon, M.A., Braidı, N., Guillemın, G.J. (2012). "Neuroprotective Effect of Natural Products Against Alzheimer's Disease." *Neurochemical Research*; 37: 1829-1842.

Francis, P.T., Palmer, A.M., Snape, M., Wilcock, G.K. (1999). "The Cholinergic Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Review of Progress." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 66: 137-147.

Howes M.J.R., Perry N.S.L., Houghton P.J. (2003). "Plants Traditional Uses and Activities, Relevant to The Management of Alzheimer's Disease and Other Cognitive Disorders." *Phytotherapy Research*; 17: 1-18.

Koçer, B. (1999). "Demans Epidemiyolojisi." *Demans Dizisi*, 1: 41-44.

Küçükgüçlü, Ö. (2003). "Alzheimer Hastalığı ve Hemşirelik bakımı." *Demans dergisi*; 3: 86-92.

Lee, S.T., Chu, K., Sim, J.Y., Heo, J.H., Kim, M. (2008). "*Panax ginseng* Enhances Cognitive Performance in Alzheimer Disease." *Alzheimer Disease & Associated Disorders*; 22(3): 222-226.

Lilienfeld, S. (2002). "Galanthamine - A Novel Cholinergic Drug with Alzheimer's Disease." *CNS Drug Reviews*; 8(2):159-163.

Massoulie, J., Pezzementi, L., Bon, S., Krejci, E., Vallette, F.M. (1993). "Molecular and Cellular Biology of Cholinesterases." *Progress in Neurobiology*; 41(1): 31-91.

Metha, M., Adem, A., Sabbagh, M. (2012). "New Acetylcholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease." *International Journal of Alzheimer's Disease*; 728983: 1-8.

Namita,P., Mukesh, R., Vijay, K.J. (2012) "*Camellia sinensis* (Green Tea): A Review." *Global Journal of Pharmacology*; 6 (2): 52-59.

Oken, B.S., Storzbach, D.M., Kaye, J.A. (1998). "The Efficacy of *Ginkgo biloba* on Cognitive function in Alzheimer Disease", *Neurological Review*; 55: 1409-1415.

Orhan, E.İ. (2008). www.antiaging.org.tr/eski2/ilkey-alzheimer.doc

Orhan, İ., Orhan, G., Şener B. (2010). "An Update on Plant-Originated Treatment for Alzheimer's Disease", *Ethnomedicine: A Source of Complementary Therapeutics*; 245-264.

Orhan, E.İ. (2011). "Huperazin A- Alzheimer Hastalığına Karşı Geleneksel Çin Tıbbından İlaç Adayı Bir Molekül." *Modern Fitofarmakoterapi*; 1(4): 35-39.

Orhan, E.İ., Yılmaz, S. B., Altun, M. L., Saltan, G., Şener, B. (2011). "Anti-Acetylcholinesterase and Antioxidant Appraisal of the Bulb Extracts of Five *Sternbergia* Species" *Records of Natural Products*; 5(3): 193-201.

Orhan, İ.E. (2012). "*Centella asiatica* (L.) Urban: From Traditional Medicine to Modern Medicine with Neuroprotective Potential." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*; 12: 1-8.

Özkay, Ü.D., Öztürk, Y., Can, Ö.D. (2011). "Yaşlanan Dünyanın Hastalığı: Alzheimer hastalığı." *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*; 18(1): 35-42.

Perry, E.K., Pickering, A.T., Wang, W.W., Houghton, P., Perry, N.S.L. (1998). "Medicinal Plants and Alzheimer's disease: Integrating Ethnobotanical and Contemporary Scientific Evidence.", *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*; 4(4): 419-428.

Perry, E.K., Pickering, A.T., Wang, W.W., Houghton, P., Perry, N.S.L. (1999). "Medicinal Plants and Alzheimer's Disease: from Ethnobotany to Phytotherapy." *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 51: 527-534.

Perry, N.S.L., Houghton, P.J., Theobald, A., Jenner, P., Perry, E.K. (2000). "*In vitro* Inhibition of Human Erythrocyte Acetylcholinesterase by *Salvia lavandulae* folia Essential Oil and Constituent Terpens.", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 52: 895-902.

Perry, N.S.L., Houghton, P.J., Jenner, P., Keith, A., Perry, E.K. (2002). "*Salvia lavandulae* folia Essential Oil Inhibits Cholinesterase In-Vivo.", *Phytomedicine*; 9: 48-51.

Perry, E.K., Pickering, A.T., Wang, W.W., Houghton, P., Perry N.S.L. (1998). "Medicinal Plants and Alzheimer's Disease: Integrating Ethnobotanical and Contemporary Scientific Evidence." *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*; 4(4): 419-428.

Quinn, D.M. (1987). "Acetylcholinesterase: Enzyme Structure, Reaction Dynamics, and Virtual Transition States." *Chemical Reviews*; 87(5): 955-979.

Sankaya, B.B., Kaya, G.I., Onur, M.A., Viladomat, F., Codina, C., Bastida, J., Somer, N.,U. (2012). "Alkaloids from *Galanthus rizehensis*." *Phytochemistry Letters*; 5: 367-370.

Shu, Y.Z. (1998). "Recant Natural Products Based Drug Development: A pharmaceutical Industry Perspective." *Journal of Natural Products*; 61: 1053-1071.

Sabaragamuwa, R., Perera, C.O., Fedrizzi, B. (2018). "Centella asiatica (Gotu kola) as A Neuroprotectant and Its Potential Role in Healthy Ageing." *Trends in Food Science & Technology*; 79: 88-97.

Singhal, A.K., Naithani, V., Bangar, O.P. (2012). "Medicinal Plants with A Potential to Treat Alzheimer and Associated Symptoms." *International Journal of Nutrition*; 2(2): 84-91.

Tariot, P.N., Solomon, P.R., Morris, J.C., Kershaw, P., Lilienfeld, S., Ding, C. (2000). "A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD." *Neurology*, 54(2): 2269-2275.

Thal, L., Fuld, P.A., Masur, D.M., Sharpless, N.S. (1983). "Oral Physostigmine and Lecithin Improve Memory in Alzheimer Disease.", *Annals of Neurology*; 13: 491-496.

Topçuoğlu, E.S., Selekler, K. (1998). "Alzheimer Disease." *Turkish Journal of Geriatrics*, 1(2): 63-67.

Wu, T.Z., Chen, C., P., Jinn T.R. (2011). "Traditional Chinese medicines and Alzheimer's disease." *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 50: 131-135.

Zhang, X., Oh, M., Kim S., Kim J., Kim H., Kim S., Houghton, P.J., Whang, W. (2013). "Epimediphine, A Novel Alkaloid from *Epimedium koreanum* Inhibits Acetylcholinesterase.", *Natural Product Research*; 27(12): 1067-1074.

CHAPTER 2

**Medical Ozone Application in Integrative Treatment
(Hüseyin Avni Eroğlu)**

Medical Ozone Application in Integrative Treatment

Hüseyin Avni Eroğlu

Çanakkale Onsekiz Mart University Medical Faculty Department of Physiology
haeroglu@comu.edu.tr

1. A Brief History of Ozone Gas (O₃)

Ozone is derived from the word "ozein", which means "smell" in Greek (1). Ozone gas (2), which is located in the stratosphere layer in the atmosphere and has an important position in order to maintain biological balance by absorbing ultraviolet (UV) rays coming from the sun; was first discovered in 1834 by German chemist Christian Friedrich Schönbein. Ozone gas is used by Dr. John Harvey Kellogg with medical purpose in 1880 (3).

2. Properties and Formation of Ozone Gas

Ozone (O₃), which is composed of three oxygen atoms, is a more unstable molecule than oxygen molecule (O₂). Ozone, a pungent and colorless gas, was used for disinfection in the early days after it was discovered. Ozone was first used for disinfection in 1860 in a water treatment plant in Monaco and the reason for its use in disinfection is due to its strong oxidizing properties (3). Ozone, which has the ability to oxidize all microorganisms and toxins; can also effectively neutralize phenols, pesticides, detergents, chemical wastes and aromatic compounds (3).

High energy is needed during the formation of natural ozone gas. While the oxygen molecule in the air decomposes with high energy into its atoms, ozone is formed as a result of the unstable atoms rapidly joining another oxygen molecule (4). In other words, ozone is formed on one side at different frequencies of UV radiation and disappears on the other (Figure 1).

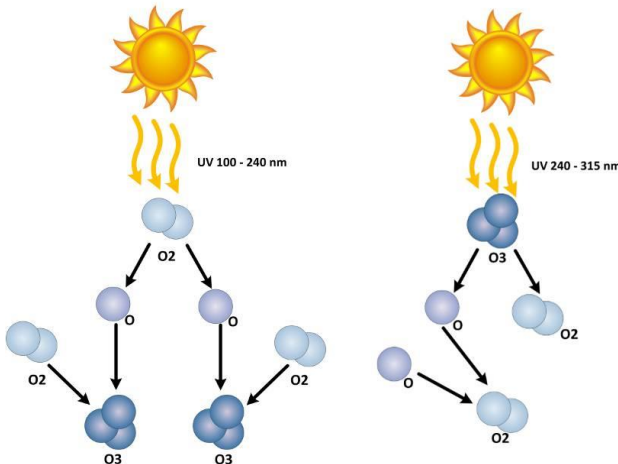


Figure 1: Natural ozone formation and destruction by UV

3. Basic Principles of Ozone Therapy

The therapeutic dose range concentration of ozone was determined as 10-80 /g / mL. This dose has no negative effect on erythrocyte and leukocyte functions (5-8). Ozone treatment, which is applied as a certain amount of oxygen / ozone mixture, is applied to the body cavities or circulatory system by topical, intravenous, intramuscular, intraarticular, intrapleural, intrarectal, intradiscal ways (7).

In ozone therapy, dose adjustment is initiated by starting at a low dose (10 /g / mL gas per ml of blood) and gradually increasing this concentration. With this treatment method, positive results are obtained without acute or chronic toxicity (5).

The classic ozone treatment method applied by Wolff in 1974; described by taking some blood (50-270 mL) out of the body and contacting the blood and ozone / oxygen mixture for 5-10 minutes in a durable vial after being given back to the same person (3). This method is called major autohemotherapy (9). When using ozone as a reactive molecule for medical purposes, the amount of oxygen in the mixture should not be less than 95% and the ozone should not be more than 5%. In the treatment of ozone; ozone-resistant material should be used and should never be given in pure form, since ozone comes into contact with air and toxic nitrogen compounds (N_2O_2) is produced (5, 10).

The basic effects on the organism after the application of ozone can be counted as (Figure 2): activating cell metabolism, strengthening the immune system, increasing the amount of oxygen in the tissues as a result of increasing the oxygen carrying capacity of hemoglobin by stimulating erythrocyte metabolism, reducing the levels of free radicals (5-8).

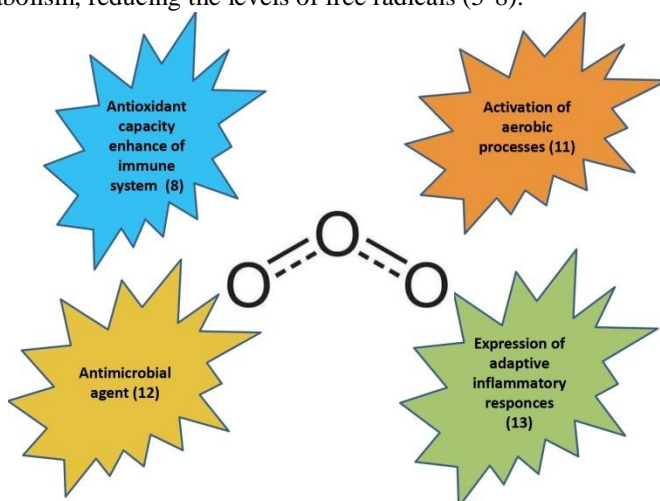


Figure 2: Biological effects of ozone in vivo

Ozone therapy activates antioxidant enzyme systems by creating oxidative effect on the organism. It rapidly reacts with antioxidants such as ozone dissolved in the blood, polyunsaturated fatty acids, uric acid, ascorbic acid and albumin to neutralize all of them. It produces various free radicals, especially H_2O_2 . In response to the increase in these free radicals, the activation of the antioxidants (SOD, CAT, GSH-Px), which are involved in the body defense, enables the activation of blood cells that enable the organism to respond to diseases (7,8,10).

Ozone therapy stimulates the immune system by releasing cytokines (interferon and interleukin) by leukocytes (5). In addition, it is effective in detoxification with decubitus wounds, thermal traumas, lumbar disc hernias, diabetes mellitus, arteriosclerosis, purulent and non-healing wounds (10,14,15).

4. Ozone Therapy Application Areas

Medical ozone applications have increased dramatically especially in recent years and many centers have been established for this purpose. Medical ozone application is used primarily as an antimicrobial and disinfectant against bacteria, viruses and fungi. In studies carried out, the organism can benefit from oxygen at higher rates and has an effect on accelerating regeneration in damaged tissues. It is also known to exhibit analgesic activity, help regulate circulation by dissolving blockage in the vascular epithelium in the circulatory system and regulate cardiac rhythm by increasing coronary circulation (16). It has been reported that ozone used in metabolic diseases (diabetes, rheumatism, etc.) due to its antioxidant properties and is used for supporting the treatments in order to benefit from the antioxidant system as well as analgesic properties in musculoskeletal disorders (17). Studies also have shown that medical ozone application strengthens the immune system. (8). It is thought to show this effect by stimulating and activating the antioxidant systems in the organism with its oxidant structure. Moreover, in almost all skin diseases, medical ozone application is applied as a supportive treatment and effective results are stated in the literature (17).

In addition, scientists contribute to science by applying medical ozone applications in many experimental studies. Some of the studies reported that medical ozone applications do not contribute to side effects or supportive treatment. In this context, the existence of the issues that should not be ignored in medical ozone applications should be put forth sufficiently and the audits of the institutions and / or organizations that are allowed to apply medical ozone should be done with seriousness. Health professionals who will be practicing should receive comprehensive training; people who suffer from illnesses and poor quality of life should be trafficked in the hope of avoiding approaches to commercial gain.

When the major errors in medical ozone applications are listed, the most common indications are indications of nonconformity, possible side effects and dosage problems. While applying medical ozone; person's self and family history, concomitant diseases, drugs used, the purpose and dosage of medical

ozone use must be evaluated together. It should be kept in mind that medical ozone application, whose basic logic is to activate antioxidant mechanisms by creating low-dose oxidant effect, can harm many systems, especially immune and circulatory systems, with inappropriate patient selection and / or dosing, and may cause disruptions in ongoing medical treatments. A few examples of these conditions include GL-6-F Dehydrogenase deficiency disease, hyperthyroidism, advanced anemia and coagulation problems and acute heart problems (16,18,19). In addition, hypersensitivity situations that may arise due to variations in ozone metabolism also reveal the necessity of applying medical ozone in safe and possible interventions.

In conclusion, medical ozone application as integrative treatment; It is used in the treatment of many diseases and / or conditions when applied with the experience and supervision of people with competence and knowledge. It should be noted that the key point in medical ozone treatment is appropriate indication and competent practitioners.

5. References

1. <https://www.vocabulary.com/dictionary/ozone>
2. Kenar N, Ketenoğlu O. Güneş Kaynaklı Ultraviyole Radyasyonunun Karasal Ekosistemler Üzerine Etkileri. S Ü Fen Fak Fen Derg. Sayı 33 (2009) 67-77
3. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators of Inflammation*, 13(1): 3-11, 2004.
4. Cardelino CA, Chameides WL. Natural hydrocarbons, urbanization, and urban ozone, *J. Geophys. Res.*, 1990 95(D9), 13971– 13979, doi:[10.1029/JD095iD09p13971](https://doi.org/10.1029/JD095iD09p13971).
5. Di Mauro R, Cantarella G, Bernardini R, Di Rosa M, Barbagallo I, Distefano A, Longhitano L, Vicario N, Nicolosi D, Lazzarino G, Tibullo D, Gulino ME, Spampinato M, Avola R, Li Volti G. The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 1;20(3). pii: E634. doi: 10.3390/ijms20030634.
6. Bocci VA. Can ozonotherapy be performed if the biochemistry of the process cannot be controlled?. *Archives of Medical Research*, 38: 584-585, 2007.
7. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of medical research*, 37: 425-435, 2006a.
8. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicology and applied pharmacology*, 216: 493-504, 2006b.
9. Tylicki L, Biedunkiewicz B, Rachon D, Nieweglowski T, Hak L, Chamienia A, DebskaSlizien A, Aleksandrowicz E, Mysliwska J, Rutkowski B: No Effects of ozonated autohemotherapy on inflammation response in hemodialyzed patients. *Mediators Of Inflammation*, 13(5/6): 377-380, 2004.
10. Zanardi I, Borrelli E, Valacchi G, Travagli V, Bocci V. Ozone: A Multifaceted Molecule with Unexpected Therapeutic Activity. *Curr Med Chem.* 2016;23(4):304-14.
11. Seidler V, Linetskiy I, Hubálková H, Stanková H, Smucler R, Mazánek J. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague Med Rep.* 2008;109(1):5-13.

12. Azarpazhooh A, Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *J Dent.* 2008 Feb;36(2):104-16. doi: 10.1016/j.jdent.2007.11.008.
13. Valacchi G, Fortino V, Bocci V. The dual action of ozone on the skin. *Br J Dermatol.* 2005 Dec;153(6):1096-100.
14. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res.* 2017 Oct 17;7(3):212-219. doi: 10.4103/2045-9912.215752. eCollection 2017 Jul-Sep. Review.
15. Zeng J, Lu J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. *Int Immunopharmacol.* 2018 Mar;56:235-241. doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.040.
16. Mirowsky JE, Carraway MS, Dhingra R, Tong H, Neas L, Diaz-Sanchez D, Cascio W, Case M, Crooks J, Hauser ER, Elaine Dowdy Z, Kraus WE, Devlin RB. Ozone exposure is associated with acute changes in inflammation, fibrinolysis, and endothelial cell function in coronary artery disease patients. *Environ Health.* 2017 Nov 21;16(1):126. doi: 10.1186/s12940-017-0335-0.
17. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Feb;23(4):1786-1788. doi: 10.26355/eurrev_201902_17141.
18. Amoroso MA, Ryer J, Easton D, Witz G, Goldstein BD. Estimation of risk of glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient red cells to ozone and nitrogen dioxide. *J Occup Med.* 1986 Jul;28(7):473-9.
19. Huffman LJ, Beighley CM, Frazer DG, McKinney WG, Porter DW. Increased susceptibility of hyperthyroid rats to ozone: early events and mechanisms. *J Toxicol Environ Health A.* 2006 Mar;69(6):465-79.

CHAPTER 3

Hyperbaric Oxygen Therapy (Hüseyin Avni Eroğlu)

Hyperbaric Oxygen Therapy

Hüseyin Avni Eroğlu

*Çanakkale Onsekiz Mart University Medical Faculty, Department of Physiology
haeroglu@comu.edu.tr*

1. Oxygen

Oxygen is a gas named by Antoine Lavoisier, defined by the British Joseph Priestly in 1774. It is found in O₂ form in the atmosphere and it is colorless, odorless and tasteless (1). Oxygen is an important factor in the continuation of vital activities in living things. Although oxygen is accepted as a part of the respiratory system, it has the most important effect at the cellular level. Oxygen, which is taken into the body through the lungs, passes into the blood through diffusion. It is mainly transported in the blood by hemoglobin in erythrocytes. It is also transported in a smaller amount of the free state. When it comes to tissue, it is taken into the cell again by diffusion and it is used in mitochondria. Mitochondria produce 32 moles of ATP per mole using glucose as substrate (2). In this way, it creates the energy needed at the cellular level and contributes to the continuity of life.

Oxygen is used as therapeutic in some cases and in some cases as a regulator because of its vital importance practical medicine. One of the most widely used methods is hyperbaric oxygen therapy.

2. Hyperbaric Oxygen Therapy

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is defined by the Society of Underwater and Hyperbaric Medicine as an intervention in which the individual breathes 100% oxygen intermittently while in a hyperbaric chamber with a pressure higher than sea level pressure (3). The HBOT method first began in 1662 when a British physician, Henshaw, attempted to treat compressed air. Although the development of hyperbaric medicine gained momentum with the definition of oxygen in 1772, Lavoisier and Seguin published the development of concentrated oxygen toxicity, which slowed down this momentum. This toxic effect of HBOT has come to the fore in many publications following this article. In 1887, Arntzenius published a review of 300 references showing the positive effect of HBOT rather than the toxic effect of oxygen. Hyperbaric medicine has gained importance with the effect of this review. During this period, hyperbaric tanks were developed and built for the first time in Oshawa in 1860. Later, similar tanks were built in various countries and the HBOT method became widespread worldwide (3).

Hyperbaric oxygen therapy is based on the principle of different solubility of gases, that is, laws of physics. It can be explained by the gas laws of Henry, Fick and Boyle. Henry gas law describes the effect of gas concentration in tissues under pressure; The Fick law describes gas diffusion to tissues at a different rate. Boyle's law explains gas volume behavior under pressure (4,6).

Hyperbaric oxygen therapy is currently accepted and routinely used for many disorders. Hyperbaric oxygen therapy is widely used, especially in hypoxia. It is used in many diseases such as carbon monoxide poisoning, decompression sickness, arterial gas embolism, liver transplantation, acute liver injury, fibrosis, non-healing injuries, necrotic infections and cancer and it has successful results (4,6). Hyperbaric oxygen therapy increases the amount of dissolved oxygen in plasma, thereby increasing tissue delivery independent of hemoglobin (5,6). In this way, it is considered to be an important adjunctive treatment, especially for treating diseases associated with impaired oxygen delivery (4,6). Moreover, it has protective properties against lipid peroxidation and increases the formation of oxygen-free radicals that oxidize proteins and membrane lipids, damage DNA and inhibit bacterial metabolic functions. Hyperbaric oxygen therapy is particularly effective against anaerobes. It facilitates the oxygen-bound peroxidase system in which leukocytes kill bacteria and also improves oxygen-dependent transport of certain antibiotics between bacterial cell walls (6-8).

The main effects of HBOT are the direct increase in pressure and partial increase in oxygen pressure. The direct effect of pressure is used in the treatment of conditions such as decompression sickness and gas embolism. The basic situation here is that the pressure of the gas decreases with increasing volume. This changes the gas size in the tissue. The effect of partial pressure of oxygen is used in carbon monoxide poisoning. Since there will be no change in the amount of hemoglobin in the blood, it is aimed to increase the dissolved oxygen concentration, which is the second way of transporting oxygen in the blood. With high pressure, the dissolved amount increases and the amount of oxygen to the tissues increases. In this way, the continuity of life is ensured (8,9). In addition, HBOT application is a method used in disorders such as: decompression sickness, carbon monoxide and/or cyanide poisoning, acute smoke inhalation, gas gangrene, necrotizing infections of the soft tissue (skin-muscle-fascia), delayed wound healing (Diabetic and non-diabetic), air or gas embolism, chronic refractory osteomyelitis; skull bones, acute osteomyelitis of the sternum and vertebra, sudden visual loss (retinal artery occlusion), sudden hearing loss, crush injury, compartment syndrome and other acute traumatic ischemia, suspected skin grafts and flaps, radiation necrosis, brain abscess, anoxic encephalopathy, thermal burns and excessive blood loss in general (6,10).

The disadvantage of HBOT against all these advantages is the risk of hyperoxic seizures and barotrauma. Prolonged use of HBOT causes oxygen toxicity and / or disorders of the central nervous system (7). Although the scientific world has made many experimental studies on HBOT recently, there are not enough studies on contraindications of HBOT applications since these studies are mainly aimed at observing positive results. With the increase in the frequency of application and use, due to the insufficient number of works and the presence of conscious and unconscious use areas even in the absence of vital problems; both health workers and people who will benefit from these applications should be informed sufficiently.

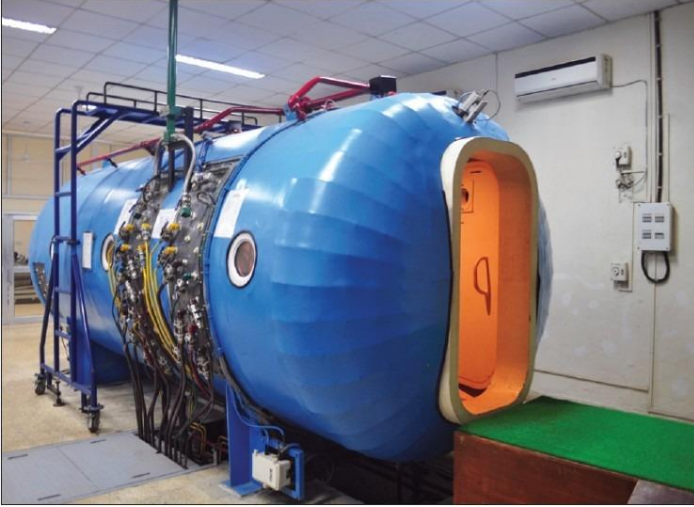


Figure 1: A multiplace hyperbaric chamber (11)

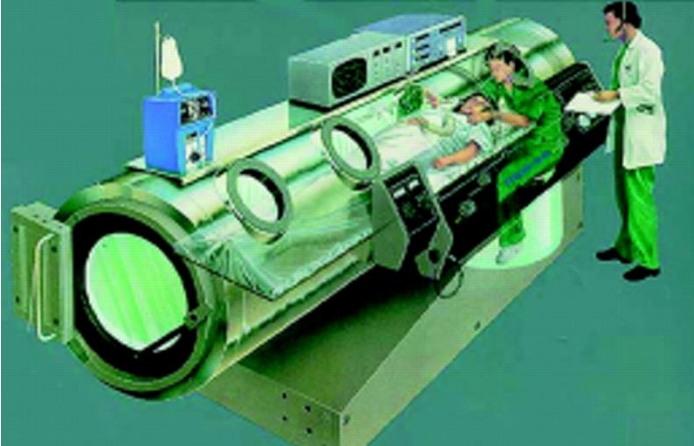


Figure 2: Monoplac hyperbaric chamber (12)

3. References

- 1- Thompson L, Paton J. Oxygen Toxicity. Paediatric Respiratory Reviews 2014; 15:120–3.
- 2-Serap Topcu Özen.izole Sıçan Kalbinde İskemi Reperfüzyon Hasarına Bağlı Oluşan Hemodinamik Yanıtlara Yüksek Fruktozlu Ve Yüksek Glukozlu Diyetin

Etkisi.Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi 2014

3- Çimşit M. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. Çimşit M (Editör). Hiperbarik Tıp 1. Basım. Ankara, Eflatun Yayınevi, 2009: 1-12

4- Jain Kk. Physical, Physiological, andBiochemicalAspects of HyperbaricOxygenation. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe&HuberPublishers, p: 9-20, 1999.

5- Hammarlund C. (2002): Chapter 3, The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall E.P. andWhelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 37-68

6- Demir L.Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Açlık Kan Şekeri ve Periferik İnsülin Direncine Etkisi , İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 2013

7- Kindwall E, Whelan H. Hyperbaric Medicine Practice. 2nd ed. Flagstaff, AZ: Best Publishing Company, AZ, USA. 2002: 1- 16.

8- Çimşit M. Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenizasyon Özel Sayısı. 1984; 2 (1):8-15.

9- ECHM Reccommendations for HBOT (2004): European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, Lille, 3rd-4th Dec,

10- Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Merkezleri Hakkında Yönetmelik: Resmi Gazete. Tarih: 01.08.2001, Sayı: 24480

11- Bhutani S, Vishwanath G. Hyperbaric oxygen and wound healing. Indian J Plast Surg. 2012;45(2):316–324. doi:10.4103/0970-0358.101309

12- Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. bmj 1998;317:1140. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7166.1140>

CHAPTER 4

**Dental Lazerler (Nazlı Zeynep Alpaslan Yaylı, Elif Töre
Sari)**

Dental Lazerler

Nazlı Zeynep Alpaslan Yaylı¹, Elif Töre Sari²

¹*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D.,
E-mail: nzeynep_5@hotmail.com*

²*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D.,
E-mail: elif_tore_sari@hotmail.com*

1. Giriş

Lazer kelimesinin açılımı ‘Light Amplification by Stimulated Emission of Radition’ olup, temeli 1900’lü yıllarda Einstein’in geliştirdiği fiziksel prensibe dayanmaktadır. 1960’lı yıllara gelindiğinde yakut (ruby) lazer kullanımı ile ilk dişhekimliği uygulamaları başlamıştır. Günümüzde ise medikal alanda lazer uygulamaları oldukça popülerite kazanmıştır (1).

Lazer ışınının oluşabilmesi için bir tarafı yansıtıcı, diğer tarafı yarı yansıtıcı olan bir tüp içine; katı, sıvı ya da bir gaz madde yerleştirilir (2). Tüp içindeki maddenin atomlarına enerji verilir, emilen enerji fazla olduğunda atomlardan foton yayılır. Yayılan bu fotonlar diğer atomları etkileyerek onların da foton yaymasına neden olur. Böylece fotonlar tüpün içinde karşılıklı iki ayna üzerinde yansımaya başlarlar. Atomların her biri foton yaymaya başladığında, kuvvetlenen fotonlar tek bir ışık demeti olarak yarı saydam uçtan çıkar, çıkan bu ışık demetine de lazer adı verilir (3).

1.1. Lazerin Tarihsel Gelişimi

Albert Einstein tarafından 1900’lü yıllarda yapılan fotoelektrik etki ile ilgili araştırmalar sonucunda fotonlar ve uyarılmış emisyon postulatları gündeme gelmiştir. Ancak yine de, lazer konusunda 1940’lı yılların sonuna kadar, önemli bir çalışma yürütülmemiştir. Sonraki yıllarda uyarılmış emisyon yoluyla enerji üretimi alanında önemli araştırmalara başlanmıştır. 50’li yıllarda genel olarak MASER (Microwave Amplification by the Stimulated Emission of Radiation) çalışmaları yürütülmüştür. Bu çalışmalar, ışık yerine mikrodalga güçlendirilmesi üzerine olup, sonraki yıllarda telekomünikasyon alanında kullanılmıştır. Tüm bu araştırmalara rağmen ilk lazer uygulaması 1960 yılında yoğunlaştırılmış ışık üretmek için yakut kullanmasına dayanmaktadır (4).

Lazer başlarda önemsiz bir teknoloji ürünü olarak görülmüş ancak; kısa zamanda birçok amaçla uygulanmaya başlanmıştır. Çeşitli silahlar için görüntü sistemi olarak, tıp ve sağlık alanında çeşitli cerrahi işlemlerde uygulanmak üzere veya noktasal ısı kaynağı olarak lazerler geliştirilmiştir (5). Lazerlerin sert ve yumuşak dokular üzerindeki etkilerinin belirlenebilmesi amacıyla sonraki birkaç yıl içerisinde dental lazer araştırmaları da başlamıştır. Karbondioksit (CO₂), Neodymyum:YAG (Nd:YAG), Erbium (Er), Argon, Holmiyum (Ho) gibi diğer lazer çeşitleri o yıllarda henüz deneysel kaldıklarından, bu çalışmalar rutin kullanımdaki tek lazer olan Ruby lazer ile gerçekleştirilmiştir (6).

1.2. Lazerin Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

Lazer uygulaması diş hekimliğinde geniş ölçüde kabul görmektedir.

Örneğin;

- Diş çürüklerinin temizlenmesi ve kavite preparasyonu,
- Estetik diş tedavileri,
- Periodontal cerrahi,
- Kök yüzeyi düzleştirilmesi,
- Gingivitis, periodontitis, oral mukoza rahatsızlıkları,
- Dişetin şekillendirilmesi,
- Koyu renkli dişetlerinin renginin açılması,
- Hassas dişlerin hassasiyetinin giderilmesi,
- Aft ve uçuk tedavileri,
- Kemik dokusunda yapılan cerrahi girişimler,
- Çekim sonrası yara iyileşmesi,
- Çene eklemi rahatsızlıkları,
- Peri-implantitis tedavisi,
- Kök/implant yüzey dekontaminasyonu,
- Pulpa kanallarının sterilizasyonu gibi birçok işlemde güvenle kullanılabilirler (1,7).

Ayrıca dental lazerler;

- Frenektomi: anormal maksiller labial frenulum (8) ve lingual frenulum olguları (9),
- Vasküler lezyonlar: granülomatöz hiperplazi (10) pyojenik granülom (11), hemanjiyoma ve telenjiektazik epulis olguları (12),
- Gingival hiperplazi: aparey kullanımına bağlı veya antiepileptik ilaçların yan etkisi olarak ya da kötü oral hijyen ile ilişkili hiperplaziler (13),
- Periodontal tedavi: periodontal ceplerin dezenfeksiyonu, detertraj ve kök yüzey düzleştirme işlemleri (14),
- Kemoterapiye bağlı gelişen oral mukozitis olguları (15,16),
- Diş sürme bozuklukları: erüpsiyon kisti ya da hematomu varlığı (17),
- Gömülü dişlerin üstünün açılması ya da operkülektomi operasyonları (17, 18),
- Abse ve kist drenajı işlemleri (17),
- Minör tükürük bezi lezyonları: mukosel ve ranula varlığı (19),
- Viral papilloma lezyonları: skuamöz hücreli papillom varlığı (20),
- Fokal epitelyal hiperplazi varlığı (21),
- Oral kondiloma akuminatum ve verruca vulgaris olguları (22),
- Diğer iyi huylu mukozal lezyonlar: fibröz hiperplazi, fibromalar, epulis, anguler chelitis, herpes labialis, intraoral herpes, pamukçuk ve travmatik ülserler (23),
- Gingival melanin pigmentasyonları (12) ve

- Lökoplaki gibi epitelle sınırlı premalign lezyonların mukozadan seçici olarak uzaklaştırılması (24) gibi çeşitli işlemlerde ve vakalarda da başarıyla uygulanabilmektedirler.

2. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler

2.1. Argon Lazer

Bu fiber optik sistemde aktif madde argon gazıdır. Enerjisi, yüksek elektrik akımı ile sağlanan cihazın devamlı dalga ve gated-puls modları bulunur. Ancak devamlı dalga modunda ısı artışı olabileceğinden dikkat edilmelidir. Argon lazer görünür ışık yayan tek cerrahi lazerdir. Bu lazerlerin 488 nm dalga boyu ile mavi ışık ve 514 nm dalga boyu ile mavi-yeşil ışık yayan iki dalga boyu dişhekimliğinde kullanılmaktadır (2). 488 nm dalga boyuna sahip olan argon lazer kompozit rezin uygulamalarında, diş beyazlatma işlemlerinde ve çürük önleyici çeşitli tedavilerde kullanılmaktadır (1).

2.2. Karbondioksit (CO₂) Lazer

Karbondioksit lazerlerde dalga boyu 10600 nm'dir. Hem kesikli hem devamlı dalga çeşitleri bulunmaktadır (25). Bu lazer yaklaşık 50 yıldır yumuşak doku cerrahisinde uygulanmaktadır. Hemostaz ve bakterisid etkisi bulunan CO₂ lazer minimal skar dokusu oluşturmaktadır (1).

CO₂ lazerler, dokuya 1-3 mm uzaklıktan uygulandığında, artan etki güçleri ile insizyon ve eksizyon yaparlar. Dokudan 4-5 mm uzaklaşıldığında, gücün azalmasıyla koagülasyon ve buharlaşma sağlarlar (26). CO₂ lazer 100-300 mikron kalınlığında bir tabakaya koagülasyon yapmaktadır. Doku penetrasyonu, güce bağlı olarak ortalama 0,5 mm derinliktedir (27). CO₂ lazer sert dokunun mineral komponentleri, özellikle fosfat iyonları tarafından emilmektedir (25). Bu lazer, inorganik bileşenlerde ısı akümülyasyonuna, organik bileşenlerde ise karbonizasyona sebep olmaktadır (1).

2.3. Diyet Lazer

Diyet lazer, yarı iletken lazerler olup, yarı geçirgen kristallerin alüminyum, indiyum, galyum ve arsenik gibi elementlerle kombinasyonu ile yapılmaktadır. Bu lazer tüm küçük yumuşak doku cerrahi prosedürleri için kullanılır (28). Diyet lazerler küçük ve taşınabilir olmaları sayesinde oldukça avantajlıdır. Diş dokuları tarafından emilimi çok az olduğundan sert doku uygulamaları için kullanışlı değildir. Dişe yakın yumuşak dokularda güvenle kullanılabilir (29).

Dalga boyları 800-980 nm arasında değişen diyet lazerler, periodontolojide kök yüzeyi düzleştirmesine yardımcı olarak ve patolojik ceplerin dezenfeksiyonunda kullanılmaktadır (30,31). Bu lazerler oral mukoza ve dişetin koagülasyonu, yumuşak doku küretajı ve cep içi debridman için elverişli yumuşak doku lazerleridir (1). Diş taşı temizliği ile birlikte diyet lazer (850 nm) uygulanan patolojik ceplerde, sadece diş taşı temizliği yapılan patolojik ceplere oranla daha fazla bakteri eliminasyonu sağlandığı bildirilmiştir (32). Ayrıca; kök kanallarındaki ve periodontal ceplerdeki bakterisit etkileri belgelenmiştir (30, 33). Bu lazerin dezavantajı, hedef

dokudaki hızlı termal artış olduğundan, sürekli emisyon modunu kullanırken dikkatli olunmalıdır (34).

Diyot lazerlerin,

- Dikiş gerektirmemesi,
- Operasyon zamanının azaltılması,
- Skar formasyonunun azalması,
- Steril cerrahi alan,
- Daha iyi hemostaz,
- Daha iyi görüş alanı,
- Kolay kullanım,
- Daha hızlı iyileşme,
- Hasta konforu ve
- Kabul edilebilir estetik sonuçlar sağlaması gibi avantajları bulunmaktadır (35).

Diyot lazerlerle çalışılırken alınacak önlemler konusunda dikkatli olunmalıdır. Göz koruması için mutlaka gözlük takılmalıdır. Parlak metal yüzeylerden yansımayı önlemek için ıslak gazlı bez paketleri kullanılmalıdır.

Diyot lazer ısı birikiminin neden olduğu "sıcak uç" etkisi gösterir. Bundan kaçınmak için, lazer ucundan kömürleşmiş dokunun sabit bir şekilde çıkarılması gerekmektedir (36).

2.4. Erbium-doped:Yttrium, Aluminum ve Garnet (Er:YAG) Lazer

Er:YAG lazerler 1975 yılında tanıtılmış ve dişin sert dokularında ilk kez 1988 yılında Hibst ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Sonraki yıllarda mine ve dentinin aşındırılmasında uygulandığı vakalarda başarılı sonuçlar göstermiştir (37).

Er: YAG lazerler diş hekimliğinde kavite şekillendirilmesi ve yumuşak doku tedavisinde kullanılabilir (38,39). Sudaki absorpsiyonunun fazla olması sayesinde doku bozunması ve ısı artışı en az olan lazer çeşitidir. Dolayısıyla, hem yumuşak dokuda hem sert dokuda minimal termal hasar ile kullanılabilir (40). Er: YAG lazer, hidroksiapatit ve su ile absorpsiyon için ideal olan 2940 nm dalga boyuna sahiptir. Suda absorbe olma miktarı Neodymium-doped: Yttrium-Aluminum Garnet (Nd:YAG-1064 nm) lazerden 15.000 kat daha fazladır. Bu nedenle, Er: YAG lazerin neden olduğu doku yıkımının, diğer lazer türlerinde olduğu gibi termal etkilerle değil, sement ve diğer diş sert dokularındaki buharlaşan su ile ilişkili mikro patlamalara bağlı olabileceği belirtilmektedir.

Er: YAG uygulaması ile, derin dokularda çok az ısı oluşmakta ve pulpal sıcaklık minimum seviyede yükselmektedir (41,42).

Bu lazerde dalga boyu görünmez olduğundan, görülebilir dalga boyunda ışık yayan helyum neon lazer ile birlikte bir fiber optik dağıtım sistemi kullanılmaktadır. Ayrıca, ısı artışını minimize etmek için lazer uygulaması sırasında bir su spreyi kullanmak önemlidir (43).

2.5. Neodymium-doped: Yttrium-Aluminum ve Garnet (Nd:YAG) Lazer

Nd:YAG lazer 1064 nm dalga boyuna sahip yakın kızılötesi (NIR) bir lazerdir. Kızılötesi lazerler hemoglobinde ve suda düşük emilim gösterdiğinden, yüksek bir penetrasyon derinliğine sahiptirler (44). Düşük seviyeli lazerin belirli dalga boylarında absorbe edilmesi, elektron taşıma zincirini uyarabilir ve ATP sentezini hızlandırabilir (45).

Koyu ve pigmente dokular tarafından fazla absorpsiyonu fazla olan Nd:YAG lazerler, diş hekimliğinde yumuşak dokuların eksizyonu ve koagülasyonu amacıyla kullanılmaktadırlar (2,46). Bu lazerin post-operatif ağrı ve enfeksiyon riskini azaltması, sütür ihtiyacını ortadan kaldırması ve genellikle lokal anestezi gerektirmemesi gibi özelliklerinden dolayı cerrahi işlemlerde kullanımı avantajlıdır (47).

2.6. Holmium YAG (Ho:YAG) Lazer

Bu fiber-optik bir sistem holmiyumla kaplanmış olup, aktif maddeleri itriyum, alüminyum ve garnet kristalleridir. Dalga boyu 2100 nm olan Ho:YAG lazer iyonizasyon oluşturmayan ve görünmeyen kızılötesi lazerler sınıfındadır. Serbest çalışma modu bulunmakta ve dokuya temas ettirilerek uygulanmaktadır (2).

2.7. Erbium, Chromium-doped:Yttrium, Scandium, Gallium ve Garnet (Er,Cr:YSGG) Lazer

Er,Cr: YSGG (2780 nm), erbiyum ve krom katkılı katı bir itriyum sodyum galyum garnet kristalinin aktif bir ortamına sahip olup, spektrumun orta kızılötesi, görünmez ve iyonlaştırıcı olmayan kısmının başında yer almaktadır (2). Er, Cr: YSGG lazer, su damlacıklarında güçlü patlamalara neden olan bir hava-su spreyi içerisinde foton serbestliğine dayanan bir hidrokinetik sistemdir. Bu lazer darbeleri ışın sisteminde çalışmakta olup, lif iletimi, hava ve su buharı karışımı için safir bir ucu bulunmaktadır (20,48). Er, Cr: YSGG lazerin emisyon dalga boyu (2,78 mm) su tarafından çokça absorbe edildiğinden, medikal ve dental tedavide yararlı olması beklenir (48).

Er, Cr: YSGG lazer ile, mine ve dentin gibi sert diş dokularında etkin bir şekilde çalışılabilmektedir. Dolayısıyla bu lazerin, mikro yapısında su içeren diş taşı çok daha düşük enerji seviyelerinde kaldırabileceği öngörülmüştür (48). Bu lazer lokal anestezi miktarını azalttığından, özellikle çocuklarda yapılması planlanan oral cerrahi prosedürlerde faydalıdır. Ayrıca, uygulama tekniği kolay olup, cerrahi alanın görünürlüğünü artıran hemostatik bir etkisi bulunmaktadır. Bu özelliği ile çocukların küçük ağızlarında yine büyük bir avantaja dönüşmektedir. Minimum skar oluşumu gözlenmesi, dikiş ihtiyacını ortadan kaldırması ve ameliyat sonrası ödem, kanama ve enfeksiyon riskini azaltması diğer avantajlarıdır (20). Bu avantajları ile, çocukların gelecekteki diş tedavileri için daha gönüllü olmalarına yardımcı olur (49). Ayrıca yapılan çalışmalar Er, Cr: YSGG lazerin periodontal cep içindeki patojen mikroorganizmaları önemli ölçüde azaltabildiğini göstermiştir (50).

3. Lazer Enerjisi ve Doku Sıcaklığı

Lazer enerjisinin doku üzerindeki termal etkisi, sıcaklık artışının derecesine ve bu artış sonucu hücreler arası ve hücre içi suyun reaksiyonuna bağlıdır. Sıcaklık artış hızı, bu etkide önemli rol oynamakta olup, cerrahi soğutma gibi çeşitli faktörlerle azaltılabilir. Lazerin emisyon modu, güç yoğunluğu ve işleme maruz kalma süresi yine diğer önemli konular arasındadır (2).

Lazer enerjisi emildiğinde, dokularda ısınma meydana gelir. İlk gerçekleşen hipertermide doku normal sıcaklığın üzerine yükselmekte ancak tahrip olmamaktadır. Sıcaklık 60 ° C'ye çıktığında ise proteinler denatüre olmaya başlar. Hastalıklı granüloamatöz dokular cerrahi olarak uzaklaştırılırken doku sıcaklığı kontrol edilebilirse, biyolojik olarak sağlıklı olan kısım bozulmadan kalabilir (2).

4. Sonuç

Yüksek güçlü lazerlerin, özellikle periodontal debridman, ablasyon, buharlaşma, hemostaz ve dezenfeksiyon etkilerinin yanı sıra fotobiyodüasyon gibi biyolojik etkileri de bulunmaktadır (51). Minimal invaziv, etkili ve güvenli bir tedavi olan lazer kullanımı, tedavi etkinliğinin artırılması için daha da geliştirilmelidir. Hastaya sağladığı konfor ve etkili tedavi sonuçları göz önünde bulundurulduğunda periodontal ve peri-implant hastalıkların tedavisinde ek yararlar sağlaması olasıdır.

Kaynaklar

- 1.Aoki A, Sasaki KM, Watanabe H, Ishikawa I. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000. 2004 Oct;36(1):59–97.
- 2.Coluzzi DJ. Fundamentals of dental lasers: science and instruments. *Dent Clin North Am*. 2004 Oct;48(4):751–70.
- 3.Coluzzi DJ. An overview of laser wavelengths used in dentistry. *Dent Clin North Am*. 2000 Oct;44(4):753–65.
- 4.Hecht J. *The Laser Guidebook*. McGraw-Hill Professional Publishing; 1999.
- 5.Absten GT, Joffe SN. *Lasers in Medicine*. Boston, MA: Springer US;1989.
- 6.Gimbel CB. Hard tissue laser procedures. *Dent Clin North Am*. 2000 Oct;44(4):931–53, viii.
- 7.Güngörmüş DDM, Ömezli AGDMM. Diş Hekimliğinde Lazer Kullanımı Srasında Oluşabilecek Zararlar Ve Alınacak Önlemler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg*. 2007;2007(2).
- 8.Gontijo I, Navarro RS, Haypek P, Ciamponi AL, Haddad AE. The applications of diode and Er:YAG lasers in labial frenectomy in infant patients. *J Dent Child (Chic)*. 72(1):10–5.
- 9.Vercó PJW. Case Report and Clinical Technique: Argon Beam Electrosurgery for Tongue Ties and Maxillary Frenectomies in Infants and Children. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2007 Nov;8(S1):15–9.

10. Tamarit-Borrás M, Delgado-Molina E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Removal of hyperplastic lesions of the oral cavity. A retrospective study of 128 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 10(2):151–62.
11. Boj JR, Hernández MÁH, Poirier C, Espasa E. Treatment of Pyogenic Granuloma with a Laser-powered Hydrokinetic System: Case Report. undefined. 2006;
12. Vesnaver A, Dovšak DA. Treatment of vascular lesions in the head and neck using Nd:YAG laser. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2006 Jan;34(1):17–24.
13. Fornaini C, Rocca JP, Bertrand MF, Merigo E, Nammour S, Vescovi P. Nd:YAG and Diode Laser in the Surgical Management of Soft Tissues Related to Orthodontic Treatment. *Photomed Laser Surg*. 2007 Oct;25(5):381–92.
14. Liu C-M, Hou L-T, Wong M-Y, Lan W. Comparison of Nd:YAG Laser Versus Scaling and Root Planing in Periodontal Therapy. *J Periodontol*. 1999 Nov;70(11):1276–82.
15. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LGN, Castro CG, Brunetto AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Apr;48(4):435–40.
16. Cauwels RGE, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2011 Apr;12(2):118–23.
17. Boj JR, Poirier C, Hernandez M, Espasa E. Laser-assisted treatment of a dentigerous cyst: case report. *Pediatr Dent*. 29(6):521–4.
18. Asgari A, Jacobson BL, Mehta M, Pfail JL. Laser exposure of unerupted teeth. *N Y State Dent J*. 2007 Apr;73(3):38–41.
19. Boj JR, Poirier C, Espasa E, Hernandez M, Espanya A. Lower lip mucocele treated with an erbium laser. *Pediatr Dent*. 31(3):249–52.
20. Boj JR, Hernandez M, Espasa E, Poirier C. Laser treatment of an oral papilloma in the pediatric dental office: a case report. *Quintessence Int*. 2007 Apr;38(4):307–12.
21. Akyol A, Anadolu R, Anadolu Y, Ekmekci P, Gürgey E, Akay N. Multifocal papillomavirus epithelial hyperplasia: successful treatment with CO₂ laser therapy combined with interferon alpha-2b. *Int J Dermatol*. 2003 Sep;42(9):733–5.
22. Summersgill KF, Smith EM, Levy BT, Allen JM, Haugen TH, Turek LP. Human papillomavirus in the oral cavities of children and adolescents. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2001 Jan;91(1):62–9.
23. White JM, Chaudhry SI, Kudler JJ, Sekandari N, Schoelch ML, Silverman S. Nd:YAG and CO₂ Laser Therapy of Oral Mucosal Lesions. *J Clin Laser Med Surg*. 1998 Dec;16(6):299–304.
24. Roodenburg JL, Panders AK, Vermey A. Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991 Jun;71(6):670–4.
25. Midda M. Lasers in periodontics. *Periodontal Clin Investig*. 1992 Oct;14(1):14–20.
26. Sasaki KM, Aoki A, Masuno H, Ichinose S, Yamada S, Ishikawa I. Compositional analysis of root cementum and dentin after Er:YAG laser irradiation compared with CO₂ lased and intact roots using Fourier transformed infrared spectroscopy. *J Periodontal Res*. 2002 Jan;37(1):50–9.
27. Rossmann JA, Gottlieb S, Koudelka BM, McQuade MJ. Effects of CO Laser Irradiation on Gingiva. *J Periodontol*. 1987 Jun;58(6):423–5.

28. Romanos G, Nentwig G-H. Diode Laser (980 nm) in Oral and Maxillofacial Surgical Procedures: Clinical Observations Based on Clinical Applications. *J Clin Laser Med Surg.* 1999 Oct;17(5):193-7.
29. Dederich DN, Bushick RD. Lasers in dentistry: Separating science from hype. *J Am Dent Assoc. Elsevier;* 2004 Feb;135(2):204-12.
30. Moritz A, Schoop U, Goharkhay K, Schauer P, Doertbudak O, Wernisch J, et al. Treatment of periodontal pockets with a diode laser. *Lasers Surg Med.* 1998;22(5):302-11.
31. Caruso U, Nastri L, Piccolomini R, d'Ercole S, Mazza C, Guida L. Use of diode laser 980 nm as adjunctive therapy in the treatment of chronic periodontitis. A randomized controlled clinical trial. *New Microbiol.* 2008 Oct;31(4):513-8.
32. Moritz A, Gutknecht N, Doertbudak O, Goharkhay K, Schoop U, Schauer P, et al. Bacterial Reduction in Periodontal Pockets Through Irradiation with a Diode Laser: A Pilot Study. *J Clin Laser Med Surg.* 1997 Feb;15(1):33-7.
33. Moritz A1, Gutknecht N, Goharkhay K, Schoop U, Wernisch J SW. In vitro irradiation of infected root canals with a diode laser: results of microbiologic, infrared spectrometric, and stain penetration examinations. *Quintessence Int.* 1997 Mar;28(3):205-9.
34. Manni JG. *Dental Applications of Advanced Lasers.* JGM Associates, 2004.
35. Bader H. Use of lasers in periodontics. *Dent Clin North Am.* 2000;44(4):779-91.
36. R.E. Cohen WFA. W.F. Ammons's research works.
37. Lomke MA. Clinical applications of dental lasers. *Gen Dent.* 57(1):47-59.
38. Sulewski JG. Historical survey of laser dentistry. *Dent Clin North Am.* 2000 Oct;44(4):717-52.
39. Peters OA, Bardsley S, Fong J, Pandher G, DiVito E. Disinfection of Root Canals with Photon-initiated Photoacoustic Streaming. *J Endod.* 2011 Jul;37(7):1008-12.
40. Armengol V, Jean A, Rohanizadeh R, Hamel H. Scanning electron microscopic analysis of diseased and healthy dental hard tissues after Er:YAG laser irradiation: In vitro study. *J Endod.* 1999 Aug;25(8):543-6.
41. Fujii T, Baehni PC, Kawai O, Kawakami T, Matsuda K, Kowashi Y. Scanning Electron Microscopic Study of the Effects of Er:YAG Laser on Root Cementum. *J Periodontol.* 1998 Nov;69(11):1283-90.
42. Cozean C, Arcoria CJ, Pelagalli J, Powell GL. Dentistry for the 21st century? Erbium:YAG laser for teeth. *J Am Dent Assoc.* 1997 Aug;128(8):1080-7.
43. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Lasers in Periodontics. *J Periodontol.* 2002 Oct;73(10):1231-9.
44. Moshkovska T, Mayberry J. It is time to test low level laser therapy in Great Britain. *Postgrad Med J.* 2005 Jul;81(957):436-41.
45. Sun G, Tunér J. Low-level laser therapy in dentistry. *Dent Clin North Am.* 2004 Oct;48(4):1061-76, viii.
46. White JM, Goodis HE, Rose CL. Use of the pulsed Nd:YAG laser for intraoral soft tissue surgery. *Lasers Surg Med.* 1991;11(5):455-61.

47. Baggett FJ, Mackie IC, Blinkhorn AS. The clinical use of the Nd:YAG laser in paediatric dentistry for the removal of oral soft tissue. *Br Dent J.* 1999 Nov;187(10):528–30.

48. Ting C-C, Fukuda M, Watanabe T, Aoki T, Sanaoka A, Noguchi T. Effects of Er,Cr:YSGG Laser Irradiation on the Root Surface: Morphologic Analysis and Efficiency of Calculus Removal. *J Periodontol.* 2007 Nov;78(11):2156–64.

49. Kumar G, Rehman F, Chaturvedy V. Soft Tissue Applications of Er,Cr:YSGG Laser in Pediatric Dentistry. *Int J Clin Pediatr Dent.* Jaypee Brothers Medical Publishing (P) Ltd.; 2017;10(2):188–92.

50. Gutknecht N, Van Betteray C, Ozturan S, Vanweersch L, Franzen R. Laser supported reduction of specific microorganisms in the periodontal pocket with the aid of an Er,Cr:YSGG laser: a pilot study. *ScientificWorldJournal.* Hindawi Limited; 2015;2015:450258.

51. Grzech-Leśniak K. Making Use of Lasers in Periodontal Treatment: A New Gold Standard? *Photomed Laser Surg.* 2017;35(10):513–4.

CHAPTER 5

**Kemik Greftleri (Nazlı Zeynep Alpaslan Yaylı, Yasemin
Beliz Önder)**

Kemik Greftleri

Nazlı Zeynep Alpaslan Yaylı¹, Yasemin Beliz Önder²

¹*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D.,
E-mail: nzeynep_5@hotmail.com*

²*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D.,
E-mail: ybyilmaz@gmail.com*

1. Giriş

Periodontal hastalıklar dünya çapında sık görülen hastalıklar arasındadır ¹. Tedavi edilmediği durumlarda diş eti, alveolar kemik, periodontal ligament ve sement dokularında hasarlar gelişmekte; ayrıca fonksiyonel ve estetik problemlere neden olan diş kayıpları izlenebilmektedir. Hastalık nedeniyle zarar görmüş veya kaybedilmiş periodontal dokuları onarmak veya yenilemek için çeşitli tedavi yöntemleri (cerrahi ve cerrahi olmayan) geliştirilmiştir ². Periodontal cerrahi yöntemler ile birçok kemik defekti başarıyla onarılabilmektedir. Bu amaçla sıklıkla kemik greftleri ve kemik yerini tutan maddeler kullanılmaktadır ^{3,4}.

1.1. Tarihçe

Çok eski zamanlardan beri insanlar, hasta ya da hasar görmüş dokuları sağlıklı olan dokularla transplantasyon yoluyla değiştirmeye çalışmışlardır. Bu yöntemler, preprostetik cerrahide, konjenital defektlerin, ortognatik deformitelerin ve temporomandibuler eklem deformitelerinin tedavisinde ve çenelerin onkolojik cerrahi sonrası rekonstrüksiyonlarının sağlanmasında halen başarılı sonuçlar vermektedir ⁵.

Periodontal hastalığın neden olduğu intraosseöz defektlerin rekonstrüksiyonunda kemik greftlerinin kullanılması Hegedus'a (1923) kadar uzanır ⁶. 1965 yılında Nabers ve O'leary, osteoplasti ve osteotomi esnasında el kesikleri ile kaldırılan kortikal kemik parçalarını bir veya iki duvarlı defektleri tedavi etmek için kullanmışlardır ⁷. 1970 yılında Schallhorn ve arkadaşları iliak kemiği ve kemik iliği allogreftlerinin defekt tedavisinde kullanılabilirliğini göstermiştir ⁸. 1981 yılında yapılan bir çalışmada ise, mevcut kemiğin yarısı veya daha fazlasının hasarlı olduğu defeklerde, dondurularak kurutulmuş kemik allogrefti (FDBA) kullanılmasıyla % 60-68 oranında rejenerasyon sağlandığı gözlenmiştir ⁹. 1985 yılında mekanik debridmanı takiben kullanılan yoğun hidroksiapatitin (HA) sondalama derinliğinin azaltılmasında ve klinik ataçman seviyesinin artmasında etkili olduğu gösterilmiştir ¹⁰. 90'lı yılların başında sert doku replasmanı (HTR) yapılan vakalarda açık flep debridmanına (OFD) göre anlamlı bir defekt dolumu ve klinik ataçman kazancı izlenmiştir ¹¹. 1999 yılında ise Richardson ve arkadaşları tarafından tüm inorganik komponentleri elimine edilmiş bir sığır kemiği periodontal rejenerasyon için kullanılmıştır ¹².

1.2. Terminoloji

Periodontal rekonstrüksiyona ilişkin tartışmaların bir kısmı terminolojinin karışıklığından kaynaklanmaktadır. Rejenerasyon terimi

genellikle dokuların iyileşme sürecini tanımlamak için uygun olmayan bir biçimde kullanılmaktadır. Periodontal rejenerasyon aslında periodonsiyumun yapısının ve fonksiyonunun tamamen restore edildiği süreçtir. Tamir ise, yapı ve işlevin tam restorasyonu olmaksızın, gerçekleşen iyileşme olarak tanımlanmaktadır. Periodontal rejenerasyonla bağdaştırılan terimlerden bir diğeri yeni ataçman olup; yeni oluşan periodontal ligament liflerinin yeni oluşan sement yüzeyine bağlanmasıdır. Reataçman'da ise; daha önce canlı periodontal dokuların bulunduğu kök yüzeyine bağ dokusu tutunmaktadır. Tamir yoluyla gerçekleşen bu iyileşmede histolojik olarak uzun birleşim epiteli gözlenmektedir ¹³.

2. Kemik Greftleri

Kemik greftlerinin periodontal tedavideki kullanım amaçları:

- Sondalama derinliği azaltma,
- Klinik ataçman kazancı,
- Kemik defektinin rejenerasyonu,
- Yeni kemik, sement ve periodontal ligament oluşumu olarak sıralanmaktadır ⁸.

Daha etkin bir tedavi için greft materyali; toksik veya antijenik olmamalı, enfeksiyona karşı dayanıklı olmalı, kök rezorpsiyonuna veya ankiloza neden olmamalı, güçlü ve esnek olmalı, kolayca uygulanabilir olmalı ve minimal cerrahi girişim gerektirmelidir ^{14,15}.

2.1. Otojen Greftler

Otojen greftler kişinin kendisinden elde edilerek, vücuttaki başka bir yere nakledilir. Bu greftler en osteojenik organik madde kaynağıdır. Otojen greftlerin dezavantajı ise daha invaziv cerrahi prosedür gereksinimi ve verici bölgeden sınırlı hacimde greft alınabilmesidir ¹⁶.

- Otogreft, osteogenezde rol alan hücreler içermesi,
- Doku reaksiyonunun, immünolojik bir reaksiyona neden olmadan gerçekleşmesi,
- Minimal enflamatuar reaksiyon izlenmesi,
- Greft partiküllerinin çevresinde hızlı revaskülarizasyon oluşması,
- Büyüme ve farklılaşma faktörleri içermesi gibi özellikleri sayesinde altın standart olarak kabul edilmektedir ^{17,18}.

Periodontal rejenerasyonda kullanılan otogreftler ekstraoral veya intraoral kökenlidir ¹.

2.1.1. Ekstraoral Otogreftler

Osteoindüktif, osteokondüktif ve osteojenik potansiyel gösterebilirler ¹⁹. Kemik iliği ve iliak süngerimsi kemikten elde edilen ekstraoral otogreftler; sementogenezi, kemik rejenerasyonunu ve sharpey liflerinin yeniden bağlanmasını indükleyebilen büyük bir osteojenik potansiyel sağlarlar ²⁰.

2.1.2. İnaoral Ototreftler

İnaoral otogreftler, maksiller tüber bölgesi, dişsiz alveoler kreter, ekzostozlar, ramus, toruslar, çekim soketleri ve retro-molar bölgelerden elde edilebilmektedir ¹.

Otojen kemik greftleri çeşitli şekillerde uygulanabilmektedir:

- **Kortikal kemik parçaları:** Günümüzde tercih edilmeyen bu yöntemde sekestrasyon potansiyeli yüksektir.
- **Osseoz koagülasyon:** Bu yöntemde döner aletler kullanılarak elde edilen kemik parçaları hastanın kanıyla karıştırılmaktadır.
- **Kortikal ve süngerimsi innaoral kemiğin harmanı:** Bu teknikte, keskilere ile elde edilen kortikal veya süngerimsi innaoral kemik, bir amalgam kapsülü içine yerleştirilip, 100 ila 200 pm aralığında partikül boyutuna öğütülür ²¹.

2.2. İzogreftler

İzojen greftler, alıcı ile aynı genetik yapıya sahip canlılardan elde edilen dokulardır ²¹.

2.3. Allogreftler

Allogreftler, aynı türün genetik olarak birbirine benzemeyen üyeleri arasında transfer edilen greftlerdir. Greft elde edilmeden önce ilgili kemikte tarama yapılmakta ve olası virüsleri uzaklaştırmak için çeşitli işlemler uygulanmaktadır. Bu işlemlerle birlikte bulaşıcı hastalık riski minimize edildiğinden, çeşitli süngerimsi ve kortikal kemik allogreftleri rejenerasyon prosedürlerinde kullanılabilir ²². Tüm bu koruyucu yöntemlere rağmen, dokuların kontaminasyon olasılığı ve tanımlanamayan bazı patojenler nedeni ile hastalık bulaşıcılığı tamamen elimine edilemeyebilir. Örneğin, prion hastalığının kemik allogreftlerinden geçişi olduğu belgelenmiştir ²³. Periodontal uygulamalarda kullanılan allogreftler; kortikal blok greftler, kortikal partiküller ve granüller; dondurulmuş ve dondurularak kurutulmuş mineralize ve demineralize kansellöz kemiklerdir ²⁴.

2.3.1. Demineralize Edilerek Dondurulup Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (Demineralized Freeze-Dried Bone Allografts / DFDBA)

DFDBA'nın diş hekimliği ve tıp alanındaki ilk kullanımı 1965 yılında Urist tarafından gerçekleştirilmiş ve yapılan birçok deneysel çalışmada bu greftin osteoindüksiyonla yeni kemik oluşumunu teşvik ettiği gösterilmiştir. Bu greft materyalinin farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını sağladığı bildirilmektedir. Allogreftin HCl ile demineralizasyonu, kemik morfogenezik proteinleri (BMP) olarak adlandırılan ve kemik oluşumunu sağlayan ajanları uyarmaktadır ²⁵. Demineralize edilmiş olan bu allogreftler tek başlarına veya dondurularak kurutulmuş kemik allogreftleri (FDBA) ve otogreftlerle birlikte kullanılırlar. DFDBA hızlı bir şekilde rezorpsiyona uğrarlar ²⁶. DFDBA'nın otogreftlere oranla daha az miktarda yeni vital kemik ürettiği gözlemlenmiş ve osteoindüktif potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir ²⁷.

2.3.2. Dondurularak Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (Freeze-Dried Bone Allografts-FDBA)

FDBA' ların ortopedik tedavide kullanımı 50'li yıllara uzanırken, periodontal tedavideki ilk uygulamaları 1970' lerin başlarında yapılmıştır⁹.

Greftlerin kullanılabilmesi için yapılan dondurularak kurutma işlemi, greft partiküllerine daha düşük immunolojik yanıt gösterilmesini sağlar²⁸. FDBA' lar osteokondüktif olarak bilindiğinden, osteojenik potansiyeli arttırmak için otogreftlerle kombine edilebilirler²⁹. Kortikal FDBA' nın matrixte depolanan büyüme faktörleri sayesinde osteoindüktif potansiyeli daha fazladır. Rezorbe olabilen bariyer membranlarla birlikte kullanılan FDBA' nın, kret augmentasyon işlemi için otogreft blokların yerine kullanılabileceği ve vital kemik ortaya çıkarabileceği gösterilmiştir³⁰.

2.3.3. Taze Dondurulmuş Kemik Allogreftleri (Fresh-Frozen Bone Allografts-FFB)

FFB, tüm allogreft materyalleri içinde osteoindüktif ve osteokondüktif potansiyelin en yüksek olduğu allogreft materyalidir. Ancak donördeki herhangi bir bulaşıcı hastalık varlığında, olası bulaşma riski nedeniyle bu allogreftler artık tercih edilmemektedir³¹.

2.4. Alloplastlar

Alloplastik sentetik biyomateryaller, otogreftlerin dezavantajlarının üstesinden gelmek için geliştirilmiş olan ve çeşitli fizikokimyasal özelliklere sahip greftlerdir. Alloplastlar genellikle osteokondüktif özelliğe sahip olup, periodontal rejenerasyon için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Rutin olarak kullanılan alloplastik greftler hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat (TCP) ve biyoaktif camlardır³².

2.4.1. Hidroksiapatitler (HA)

HA, doğal kemik mineraline benzer bir bileşime ve yapıya sahip olması nedeniyle, kemik rejenerasyon uygulamaları için yaygın olarak kullanılan bir kalsiyum fosfat biyomateryalidir. HA bazlı greftler implante edildikten sonra doğrudan kemiğe kimyasal bir bağ oluşturur³³. HA granülleri tek başına veya otogreftler ile kombine şekilde kret augmentasyon çalışmaları için kullanılmaktadır³⁴.

Sentetik HA' nin çeşitli kullanım şekilleri mevcuttur. Bunlar:

- Pöröz, rezorbe olmayan,
- Solid, rezorbe olmayan ve
- Rezorbe olabilen (seramik olmayan, pöröz)³⁴ HA' lerdir.

HA' lerin osteojenik özelliği bulunmaz. Bu greftler temel olarak osteokondüktif materyal olarak işlev görürler. HA greftler yavaş ve sınırlı şekilde rezorbe olurlar. HA' nin bozunma hızı, seramik formasyonuna, kalsiyum/fosfat oranına, kristalografik yapısına ve pörözitesine bağlıdır³⁴.

2.4.2. Biyoaktif Camlar

Hench ve arkadaşları tarafından otuz yıl önce kullanılmaya başlanan biyoaktif camlar, klinik olarak restoratif ortopedi ve diş hekimliğinde geniş oranda kabul görmektedir³⁵.

Bu greftler, silikon dioksit, kalsiyum oksit, sodyum oksit ve fosfor pentoksitten oluşmaktadır. Biyoaktif camların (Bio-Glass®) partikül boyutları 90-710 µm ila 300-355 µm arasındadır. Biyoaktif camın implantasyonundan sonra, seramik yüzey üzerinde, osteojenik hücreler ve kollajen lifler için bir bağlanma yüzeyi görevi gören, silikon açısından zengin bir tabaka oluşur³⁶.

Biyoaktif cam nanopartiküllerin, sementoblast çoğalmasını indüklediği gösterilmiştir³⁶. Ayrıca, biyoaktif camla yapılan alveolar kret augmentasyonu işlemlerinde, partiküllere yakın temasta olan bölgelerde rejenerasyon görüldüğü belgelenmiştir³⁷.

2.4.3. Kalsiyum Fosfat Seramikler (CPC)

Kalsiyum fosfat seramikler, içerdiği seramik oranının yüksek olması nedeniyle kemik mineraline kimyasal ve yapısal benzerlikler göstermektedir. Periodontal rejenerasyon için yaygın olarak kullanılan kalsiyum fosfat seramikler, rezorbe olmayan (Ca10 (P04) 6 (OH) 2) veya rezorbe olabilen (Ca3 (P04) 2) formlarda bulunmaktadır³⁸.

2.4.4. β-Trikalsiyum Fosfatlar (TCP)

Trikalsiyum fosfatın kemik oluşumunu uyardığı, HA ile karşılaştırıldığında birçok vakada daha başarılı sonuçlar elde edildiği³⁹, biyoaktif camlara göre ise başarı oranının azaldığı gösterilmiştir⁴⁰.

TCP' ın α-TCP ve β-TCP olmak üzere iki kristalografik formu vardır. β-TCP biyoyumluluğunun iyi olması ve osteokondüktif özellik göstermesi ve yeni oluşturulan kemikle yer değiştirmeye izin veren ve kısmen rezorbe olabilen yapısı sayesinde yaygın olarak kullanılmaktadır⁴¹. Kemik rejenerasyon potansiyeli açısından β-TCP greftlerin, otojen kemik, FDBA, DFDBA ve süngerimsi kemiğin kollajenine benzer olduğu gösterilmiştir. TCP biyomalzemeler çeşitli klinik çalışmalarda, periapikal ve marjinal periodontal defektlerin yanı sıra alveoler kemik defektlerini onarmak için de kullanılmıştır. Ayrıca, β-TCP kullanılarak yapılan dikey ve yatay alveoler kret augmentasyonu vakalarını rapor eden çalışmalarda mevcuttur⁴².

2.4.5. Polimerler

Kalsiyum hidroksit içerikli, polimetilmetakrilat (PMMA) ve polihidroksiletimetakrilat (PHEMA) çekirdeğinden oluşan, biyolojik olarak uyumlu mikro gözenekli polimerler, periodontal defektlerin tedavisinde kemik grefti olarak kullanılabilirler. Bu bileşik vücuda yerleştirildiğinde kalsiyum karbonat apatit oluşturarak kemik iliği ile etkileşime girer⁴³.

2.4.6. Bifazik Alloplastik Materyaller

Paris alçısı olarak da bilinen kalsiyum sülfat, CaOH₂ süspansiyonu ve pöröz titanyum granülleri bu grupta incelenir¹.

Kalsiyum sülfat; süngerimsi kemiklerden daha büyük bir basınç dayanıklılığına sahiptir. Kalsiyum sülfat, periodontal rejenerasyon tedavisinin klinik sonuçlarını iyileştirmek için genellikle bir bariyer malzemesi olarak uygulanır. Bir bariyer olarak kullanıldığında, diğer greft materyalleriyle birlikte görev yapar⁴⁴.

Membran gerektirmeyen, maliyeti düşüren, cerrahi süreyi azaltan ve periodontal kemik içi defektleri tedavi etme potansiyeline sahip olan bir β -TCP ve kalsiyum sülfat kombinasyonu araştırılmıştır. Kalsiyum sülfat kullanımının, kollajen membran kullanımı ile karşılaştırıldığında cerrahi sonrası dişeti çekilmesinin azaltılmasında yararlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sınıf II mandibular molar furkasyon defektlerinin tedavi sonucunun, kalsiyum sülfat ve DFDBA karışımının kullanılmasıyla daha başarılı olduğu belirtilmektedir⁴⁴.

2.5. Ksenogreftler

Ksenogreftler farklı türlerden ve genellikle sınırlı rezorpsiyon potansiyeli olan, osteokondüktif greftlerdir. Periodontal rejenerasyon prosedürlerinde yaygın olarak kullanılan ksenogreft, ticari olarak kolaylıkla temin edilebilir⁴⁵.

2.5.1. Sığır Kaynaklı Ksenogreftler

Sığır kaynaklı kemik greft partikülleri ve blokları alveoler kret augmentasyonu prosedürlerinde ve kemik içi defektlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu greftlerin (Bio-Oss®) sinüs lifting prosedürleri sırasında direkt olarak kullanılması ve yerleştirilen dental implantların klinik başarılarının otojen greftlere benzer özellikte olması ilgi çekmiştir. Bununla birlikte, sığır kaynaklı kemik blok greftleri osteokondüktif potansiyeli yüksek olmasına rağmen kırılabilir ve gerekli kalınlığa sahip değildir. Bu durum, implantasyon prosedürleri sırasında ve/veya sonrasında fiksasyonda başarısızlığa neden olabilir⁴⁶.

Sığır kaynaklı ksenogreft; %75-80 gözeneklilikte ve kortikal granüler formda, yaklaşık 10 mm kristal büyüklüğünde, deproteinize, sterilize edilmiş sığır kemiğinden oluşan bir grefttir. Hem kimyasal hem de fiziksel özellikler değerlendirildiğinde, bu greftlerin bir çok özelliğinin insan kemiğine benzer olduğu kabul edilir⁴⁷. Ksenogreftlerin dondurularak kurutulmuş demineralize kemikle karşılaştırıldığında çeşitli avantajları bulunmaktadır. Bunlar:

- Hastalara verici alan için bir cerrahi operasyon gerekmez.
- Malzemenin kaynağı sınırsızdır.
- Materyal kolay bir şekilde ve dondurularak kurutulmuş demineralize kemik olarak kullanılır.
- İyi bir cerrahi prensip ile steril bir ortam sağlandığında ve üretici firma tarafından önerildiği şekilde kullanıldığında başarılıdır⁴⁷.

Sığır kaynaklı ksenogreftin dezavantajı ise; elde edilirken uygulanan ısı ve kimyasal işlemin, osteojenik bileşenlerin çoğunu kemikten uzaklaştırırsa da, potansiyel hastalık aktarımı (sığır spongiform ensefalopati) ve greft reddi riskinin tamamen ortadan kaldırılamamasıdır⁴⁸.

2.5.2. Domuz Kaynaklı Ksenogreftler

Domuz kaynaklı ksenogreft, ağırlıklı olarak kalsiyum fosfattan oluşan, pöröz ve osteokondüktif özellik gösteren bir anorganik kemik greftidir. Bu greftler (Gen-Os®) 0.25-1 mm ve 1-2 mm'lik partikül büyüklüğündeki granül formlarda bulunup, domuz kemiğinden organik bileşenlerin çıkarılmasıyla üretilirler. Anorganik kemik mineral matriksi, implantasyon bölgesinde yeni kemiğin oluşumunu ve büyümesini destekler. Bu greftlerin biyouyumlu olduğu gösterilmiştir⁴⁹.

2.5.3. Koralin Kalsiyum Karbonatlar

Koraline kalsiyum karbonat, deniz mercanlarının dış iskeletinden türetilmektedir. Deniz mercanları, 1970'lerin başlarında hayvanlarda ve 1979'da insanlarda potansiyel kemik grefti malzemesi olarak kullanmaya başlanmıştır⁵⁰.

Bu malzemeler, sulu fosfat çözeltileri varlığında, basınçlı işlem altında, mercanın yüksek sıcaklığa maruz bırakılmasıyla üretilirler. İşlem sırasında kalsiyum, HA' e dönüştürülür. Aynı zamanda yüksek oranda organize, geçirgen ve birbirine bağlı pöröz yapı korunmaktadır. Bu greft yüksek osteokondüktif potansiyele sahiptir. Ayrıca 100 ila 200 µm gözenek boyutuna sahip olma özelliğiyle kanselloz kemiğe benzemektedir. Daha fazla rezorpsiyon ve yeni kemik infiltrasyonu sağlayan % 45 gözenekliliğe sahip bu greftler, periodontal rejenerasyon uygulamalarında gelişmiş defekt dolumu için potansiyel olarak kullanılırlar⁵⁰.

2.6. Kompozit Greftler

Osteojenik hücreleri, sentetik bir osteokondüktif matriks ile birlikte osteoindüktif büyüme faktörlerini içeren bir "kompozit greft" cerrahi işlemlerde oldukça umut vaadedicidir. Kompozit sentetik greftler, otogreftlerin dezavantajları olmadan, üç temel kemik oluşum özelliğini daha kontrollü ve etkili kombinasyonlarda birleştirebilecek bir alternatif sunar. Bu kombinasyonda, progenitör hücrelerin doğrudan infüzyonu daha hızlı gerçekleşmektedir. Örneğin bir osteokondüktif iskele, kemik morfogenetik proteinleri (BMP) ile kombine greftlendiğinde, kompozit greft hem osteojenik hem de osteoindüktif hale gelebilir. Bu özelliğiyle kompozit greftler otogreftlere iyi bir alternatif oluşturur⁵¹.

- Kemik iliği / sentetik kompozitler,
- Ultra gözenekli β-TCP / BMA kompozit,
- Osteoindüktif büyüme faktörleri ve sentetik kompozitler,
- BMP / poliglolikolik asit polimer kompozitler ve
- BMA / BMP / poliglolikolik asit polimer kompozitler kompozit greftlere örnek olarak gösterilebilir⁵¹.

3. Kemik Oluşum Mekanizması

Kemik doku mühendisliğinin temeli, kemiğin hasar bulunan anatomik bölgesinde kemik iyileşmesi için cevap oluşturmaktır. Klinik başarı, oluşan kemiğin remodelasyon sonucu çevre kemik dokusu ile yapısal olarak bütünleşmesi ve yeni kemiğin fonksiyon görmek için yeterli mekanik

dayanıklılığa sahip olması ile belirlenir. Kemik greftlerinin mekanizmasını anlamak için bazı kavramların bilinmesi gereklidir. Bunlar^{52,53}.

3.1. Osteojenite

Greftlerin içinde bulunan canlı osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonla osteoblast ve osteosit gibi hücrelere dönüşümü ile yeni kemik oluşumu ve gelişimini ifade eder. Bunun dışında birtakım hücreleri osteoblastlara dönüştürebilen ürünler de vardır. Bunlara Bone Growth Factor (BGF) adı verilmektedir. Bu maddelerin kas içine uygulandıkları zaman bile kemik dokusu oluşturduğu gözlenmiştir⁵².

3.2. Osteoindüksiyon

Greftte yer alan moleküllerin, komşu hücreleri osteoblastlara dönüştürmesiyle kemik oluşturan kimyasal bir süreç olarak tanımlanır³⁸. Kemik, dentin vb. dokulardan alınan BMP, mezenşimal hücre değişimini sağlar. Bu değişim için son yıllarda demineralize kemik matriksi de kullanılmıştır. Ayrıca kollajen ve faktör VIII kullanımı da osteoindüktif etkiyi arttırabilmektedir⁵².

3.3. Osteokondüksiyon

Greft matriksinin grefte nüfuz etme ve yeni kemik oluşturma için dış hücreleri destekleyen bir iskele oluşturduğu fiziksel bir etkidir. Rejenerasyonda en çok bilinen mekanizmadır. Kemik grefti veya alloplastik materyal; sağlam kemik veya hücreler üzerine etkisizdir. Bu materyaller pasif bir çatı görevi görürler³⁸.

3.4. Osteopromosyon

Osteoindüktif özelliklere sahip olmadan osteoindüksiyonun geliştirilmesini içerir. Örneğin, mine matris türevlerinin osteoindüktif etkiyi arttırdığı gösterilmiştir³⁸.

3.5. Remodeling

Greftin rezorbe olmasıyla, kemiğe gelen kuvvetlerin yönüne ve şiddetine bağlı olarak yeni kemik oluşumu izlenen süreçtir⁵³.

Kaynaklar

1. Bone Grafts and Bone Graft Substitutes in Periodontal Regeneration: A Review Dr.Motilal R Jangid, Dr.P S Rakhewar, Dr.Abhishek Singh Nayyar, Dr.Anup Cholepatil, Miss. Pooja Chhabra. Int. J. Curr. Res. Med. Sci. (2016). 2(8): 1-7

2. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: a review Zeeshan Sheikh, Nader Hamdan, Yuichi Ikeda, Marc Grynepas, Bernhard Ganss and Michael Glogauer Biomater Res. 2017 Jun 5;21:9.

3. Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, Khan Y, Laurencin CT, Rosier RN: Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications. J Bone Joint Surg Am 2001, 83-A(Suppl 2, Pt 2):98-103.

4. Szpalski M, Gunzburg R: Applications of calcium phosphatebased cancellous bone void fillers in trauma surgery. Orthopedics 2002, 25(5 Suppl):601-9.

5. Archer WH, Oral and Maxillofacial Surgery Vol II VVBSaunders Company. 1975
6. Hegedus Z. The rebuilding of the alveolar process by bone transplantation. Dent Cosmos 1923; 65:736.
7. Nabers CL, O'leary TJ. Autogenous bone transplants in the treatment of osseous defects. J Periodontol 1965;36:5-14.
8. Schallhorn RG, Hiatt WH, Boyce W. Iliac transplants in periodontal therapy. J Periodontol 1970;41:566-80.
9. Mellonig JT, Bowers GM, Cotton WR. Comparison of bone graft materials. Part II. New bone formation with autografts and allografts: A histological evaluation. J Periodontol 1981;52:297-302.
10. Meffert RM, Thomas JR, Hamilton KM, Brownstein CN. Hydroxylapatite as an alloplastic graft in the treatment of human periodontal osseous defects. J Periodontol 1985;56:63-73.
11. Yukna RA. HTR polymer grafts in human periodontal osseous defects. I. 6-month clinical results. J Periodontol 1990;61:633-42.
12. Richardson CR, Mellonig JT, Brunsvold MA, McDonnell HT, Cochran DL. Clinical evaluation of Bio-Oss: A bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. J Clin Periodontol 1999;26:421-8.
13. Bone grafts and periodontal regeneration Michael A. Brunsvold & James T. Mellonig Periodontology 2000 page 80
14. Rosenberg E, Rose LF. Biologic and clinical considerations for autografts and allografts in periodontal regeneration therapy. Dent Clin North Am 1998;42:467-490.
15. Nasr HF, Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA. Bone and bone substitutes. Periodontol 2000 1999;19:74-86.
16. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. J Orthop Trauma. 1989;3:192-5.
17. Cohen RE, Mullarky RH, Noble B, Comeau RL, Neiders ME. Phenotypic characterization of mononuclear cells following anorganic bovine bone implantation in rats. J Periodontol 1994;65:1008-1015.
18. Committee on Research, Science and Therapy of the American Academy of Periodontology. Tissue banking of bone allografts used in periodontal regeneration. J Periodontol 2001;2:834-838.
19. Cypher TJ, Grossman JP. Biological principles of bone graft healing. J Foot Ankle Surg. 1996;35:413-7.
20. Rosen PS, Reynolds MA, Bowers GM. The treatment of intrabony defects with bone grafts. Periodontol 2000 2000;22:88-103.
21. Mellonig JT. Autogenous and allogeneic bone grafts in periodontal therapy. Crit Rev Oral Biol Med 1992;3:333-352.
22. Block MS, Degen M. Horizontal ridge augmentation using human mineralized particulate bone: preliminary results. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62:67-72.
23. Aguzzi A, Barbara J, Brown P, Budka H, Diringer H, Dormont D, et al. Medicinal and other products and human and animal transmissible spongiform encephalopathies. Bull World Health Organ. 1997;75:505-13.

24. Al Ruhaimi KA. Bone graft substitutes: a comparative qualitative histologic review of current osteoconductive grafting materials. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2001;16:105–14.
25. Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. *Science* 1965;150:893-9.
26. Russell J, Scarborough N, Chesmel K. Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation. *J Periodontol.* 1997;68:804–6.
27. Scarano A, Degidi M, Iezzi G, Pecora G, Piattelli M, Orsini G, et al. Maxillary sinus augmentation with different biomaterials: a comparative histologic and histomorphometric study in man. *Implant Dent.* 2006;15:197–207.
28. Quattlebaum JB, Mellonig JT, Hensel NF. Antigenicity of freeze-dried cortical bone allograft in human periodontal osseous defects. *J Periodontol.* 1988; 59:394–7.
29. Committee on Research S. Tissue banking of bone allografts used in periodontal regeneration. *J Periodontol.* 2001;72:834.
30. Jacotti M, Wang HL, Fu JH, Zamboni G, Bernardello F. Ridge augmentation with mineralized block allografts: clinical and histological evaluation of 8 cases treated with the 3-dimensional block technique. *Implant Dent.* 2012;21:444–8.
31. Dias RR, Sehn FP, de Santana Santos T, Silva ER, Chaushu G, Xavier SP. Corticocancellous fresh-frozen allograft bone blocks for augmenting atrophied posterior mandibles in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2014;27:39–4
32. Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, Verma V, Rashid H, Glogauer M. Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. *Materials.* 2015;8:5744–94.
33. Wang H, Li Y, Zuo Y, Li J, Ma S, Cheng L. Biocompatibility and osteogenesis of biomimetic nano-hydroxyapatite/polyamide composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2007;28:3338–48.
34. Tevlin R, Mc Ardle A, Atashroo D, Walmsley GG, Senarath-Yapa K, Zielins ER, et al. Biomaterials for craniofacial bone engineering. *J Dent Res.* 2014;93:1187–95.
35. Hench LL. The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med* 2006;17:967-978.
36. Shue L, Yufeng Z, Mony U. Biomaterials for periodontal regeneration: a review of ceramics and polymers. *Biomater.* 2012;2:271–7.
37. Carvalho SM, Oliveira AA, Jardim CA, Melo C, Gomes DA, Leite M, et al. Characterization and induction of cementoblast cell proliferation by bioactive glass nanoparticles. *J Tissue Eng Regen Med.* 2012
38. Journey of bone graft materials in periodontal therapy: A chronological review Jitendra Kumar¹, Vaibhav Jain², Somesh Kishore³, Harish Pal⁴, 2016, page 33
39. Fetner E, Martigan MS, Low SB. Periodontal repair using PerioGlas in non-human primates: Clinical and histologic observations. *Compend Contin Educ Dent* 1994;12:932-9
40. Wilson J, Low SB. Bioactive ceramics for periodontal treatment: Comparative studies in the Patas monkey. *J Appl Biomater* 1992;3:123-9.
41. Tamimi F, Sheikh Z, Barralet J. Dicalcium phosphate cements: brushite and monetite. *Acta Biomater.* 2012;8:474–87.

42.Nyan M, Miyahara T, Noritake K, Hao J, Rodriguez R, Kasugai S. Feasibility of alpha tricalcium phosphate for vertical bone augmentation. *J Investig Clin Dent*. 2014;5:109–16.

43.Grass JS. Bone grafting materials for dental applications: a practical guide. *Compend Contin Educ Dent* 1997;18:1013-1020.

44.Sukumar S, Drizhal I, Paulusová V, Bukac J. Surgical treatment of periodontal intrabony defects with calcium sulphate in combination with betatricalcium phosphate: clinical observations two years post-surgery. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2011;54:13–20.

45.McAllister BS, Margolin MD, Cogan AG, Buck D, Hollinger JO, Lynch SE. Eighteen-month radiographic and histologic evaluation of sinus grafting with anorganic bovine bone in the chimpanzee. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999;14:361–8.

46.Festa VM, Addabbo F, Laino L, Femiano F, Rullo R. Porcine-derived xenograft combined with a soft cortical membrane versus extraction alone for implant site development: a clinical study in humans. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013;15:707–13.

47.Piattelli M, Favero GA, Scarano A, Orsini G, Piattelli A. Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinusmentation procedures: A histologic long-term report of 20 cases in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:835-840.

48.Wenz B, Oesch B, Horst M. Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy through bone grafts derived from bovine bone. *Biomaterials*. 2001;22:1599–606.

49.Festa VM, Addabbo F, Laino L, Femiano F, Rullo R. Porcine-derived xenograft combined with a soft cortical membrane versus extraction alone for implant site development: a clinical study in humans. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013;15:707–13.

50.Piattelli A, Podda G, Scarano A. Clinical and histological results in alveolar ridge enlargement using coralline calcium carbonate. *Biomaterials*. 1997;18:623–7.

51.Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: An update. *Injury* 2005;36:S20–S27.

52.Moore WR, Graves SE, Bain GI: Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg* 2001, 71(6):354-61.

53.Bauer TW, Muschler GF: Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop* 2000, 371:10-27.

CHAPTER 6

Oligometastatik Prostat Kanserine Yaklaşım (E. Elif Özkan)

Oligometastatik Prostat Kanserine Yaklaşım

Dr. Öğr. Üyesi. Emine Elif Özkan

*Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Fakültesi,
emineozkan@sdu.edu.tr*

1. Giriş

Prostat kanserinde tanı anında metastaz saptanma oranında özellikle Amerika koruyucu hizmetler görev gücü (United States preventive services Task Force - USPSTF) tarafından 2012’de yayınlanan prostat kanserinde tarama yapılmamasına yönelik önerilerin [1], ardından artış gözlenmiştir. Metastatik prostat kanserinde standart tedavi yaklaşımı CHARTEED [2], STAMPEDE [3] ve LATITUDE [4] çalışmalarının hormon sensitif hastalarda sağkalım avantajını göstermesi ile Docetaxel ve Abiraterone olarak kabul görmektedir. Alt grup analizlerinde sadece yüksek volümlü metastatik hastalıkta etkin olan docetaxel’in aksine abiraterone düşük volümlü metastatik hastalarda da başarılı bulunmuştur. [5]. Son yıllarda 68Ga- prostate-spezifik membran antijen (PSMA), kolin PSMA teknikleri ile sağlanan fonksiyonel görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve bunların düşük volüm metastatik hastalığın saptanmasında sağladığı avantaj oligometastatik prostat kanseri olarak tanınlanan yeni bir klinik antitenin oluşmasına neden olmuştur [6]. Yaygın metastatik olgulardan daha farklı davranış özelliklerine ve prognoza sahip olduğu düşünülen bu olgularda optimal tedavi yaklaşımı ise prostat kanserinde halen tartışılmalı konulardan biridir [7]. Cerrahi ve radyoterapi modaliteleri halen araştırılmakla birlikte bu çabalar hem primer tümör kimler oligometastatik veya oligorekürren kabul edilmeli? hem metastaza hem primere agresif tedavi uygulanmalı mı? Her oligometastatik olarak değerlendirilen olgu agresif tedaviye aday mıdır? Uygulanan agresif tedavi ne şekilde olmalı? gibi pek çok yanal soruları da beraberinde getirmiştir [7].

Oligometastatik ve oligorekürren hastalık tanımı

Paget tarafından öne sürülen ‘seed and soil’ hipotezinde de tarif edildiği üzere metastazlar tümör hücresi ve hedeflenen doku arasında primer tümör hücrelerinin sekonder büyümelerini destekleyen etkileşimler sonucunda oluşur [8, 11]. Bu tümör hücrelerinin çeşitliliğini belirleyen telomer erozyonları, tümör baskılayıcı genlerde ve DNA tamir genlerinde mutasyonlar, intrinsik tümör metabolizması ve bağışıklık sisteminin baskılanması gibi pek çok faktörü barındıran komplike bir süreçtir. Metastaz sürecinin başlangıç aşamasında ve progresyonunda pek çok gen rol almaktadır [8].

Oligometastatik hastalık ilk olarak Hellman ve Weichselbaum tarafından 1995 yılında “sınırlı sayıda klinik saptanabilen metastaz varlığı” olarak tanımlanmış ve bu hastaların prognostik özelliklerinin lokalize hastalık ile metastatik hastalık arasında olduğu ifade edilmiş [10]. Araştırmacıların bir bölümü oligometastatik hastalık tanımının yanlış olduğunu, bunun aslında mikrometastazların eşlik ettiği ancak görüntüleme tekniklerinin sınırlılığı nedeni ile saptanamadığı bir durum olduğunu savunurken bir kısmı da oligometastatik hastalığın kendi kinetik özelliklerine sahip olduğunu, gerçek

oligometastatik hasta grubunda kısa sürede yeni metastazlar geliştiren mikrometastatik hastalardan farklı olarak lezyonların yavaş ilerlediğini ve oligometastatik fenotipin uzun süre devam ettiğini belirtmektedir. Bu iki farklı klinik senaryoyu ayırabilmek ve moleküler diferansiasyonu doğrulamak için microRNA ekspresyonu [11] gibi testler denenmiş olmakla birlikte henüz tam anlamıyla güvenilir herhangi bir yöntem mevcut değildir. Bu sorunu aşmak için güncel yaklaşımlar ve eklemeler yapılması nedeni ile halen oligometastatik hastalık tanımı konusunda bir konsensus oluşmamıştır [12]. Bazı tanımlar sayıyı dikkate alırken diğerleri lokalizasyonu da ekleyerek oligometastatik hasta grubunu oluşturmuştur [13]. Genel kabul senkron ve metakron tanımlamalarının yapılması, metastaz sayısı, lokalizasyonu, kastrasyon direnci ve metastazları görüntülemek için kullanılan görüntüleme modalitesinin tanımlamada içerilmesi yönündedir. Tüm bu modifikasyonlara paralel olarak bugün oligometastatik prostat kanseri 3 kategoride tanımlanmaktadır. A) senkron oligometastaz: Primer tümör tedavi edilmemiş, senkron metastaz saptanan ve metastaz bölgesi sayısı $5 \leq$ olan hasta grubu B) metakron oligometastaz (oligorekürren hastalık): Niibe ve arkadaşları tarafından 2010 yılında primer tümör tedavi edilmiş, metakron metastaz gelişen ve metastaz bölgesi sayısı $5 \leq$ olan hasta grubu [14] C) progresif oligometastaz (uyarılmış oligometastaz): Kastrasyona dirençli, PSA yükselmesi izlenen ve görüntülerde oligometastaz saptanan hastalar [7]. Tablo 1’de farklı çalışmalarda kabul edilen oligometastatik tanımları ve metastazları saptamak için kullanılan görüntüleme yöntemleri özetlenmiştir.

Tablo 1: Farklı oligometastatik tanımları ve metastazları saptamak için kullanılan görüntüleme yöntemleri

Yazar	Lezyon sayısı	Özel tanımlama	Kullanılan Görüntüleme
Tabata ve ark. [15]	≤ 5	Yalnız kemik; her lezyon vertebra korpusunun % 50’sinden küçük	Kemik Sintigrafisi
Ahmed ve ark. [16]	≤ 5	NS	11C-kolin PET–BT, MRG, Biyopsi, BT 11C-kolin PET–BT + MRG
Berkovic ve ark. [17]	≤ 3	Kemik veya lenf nodu	Kemik Sint. + 18F-FDG PET–BT Kemik Sint. + 11C-kolin PET–BT
Schick ve ark. [18]	≤ 4	NS	Kemik Sint. + 18F-kolin PET–BT Kemik Sint + 11C-asetat PET–BT
Decaestecker ve ark. [19]	≤ 3	Kemik veya lenf nodu	18F-FDG PET–BT 18F-kolin PET–BT
Ost ve ark. [20]	≤ 3	Herhangi bir metastaz	18F-FDG PET–BT 18F-kolin PET–BT
CHAARTED [21]	≤ 3	Kemik lezyonlarının, en fazla biri vertebra veya pelvis dışı	Kemik Sintigrafisi

2. Görüntüleme Modaliteleri

Konvansiyonel Yöntemler;

Bilgisayarlı Tomografi, 99mTc-MDP kemik sintigrafisi.

Abdomen ve pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) intermediate ve yüksek risk grubundaki hastalarda lokal invazyon, lenf nodu tutulumu ve kemik tutulumu açısından halen ilk sıralarda tercih edilen görüntüleme modalitesidir [22]. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda spesifisite ve pozitif prediktif değeri % 100 e yakın bulunmuş olmakla birlikte sensitivitesi yetersiz kalmaktadır [23]. Buna bağlı olarak rekürren ve oligometastatik prostat kanserinde BT'nin yerini manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile BT'nin kombinasyonu olan PET/BT almıştır.

99mTc-metilen difosfat (MDP) kemik sintigrafisi orta ve yüksek riskli prostat kanseri olgularında veya kemik metastazı semptomu olan hastalarda iskelet sistemindeki metastazların yaygınlığını belirlemek için öncelikle tercih edilen görüntüleme modalitesidir [22].

Ancak kemik sintigrafisi de dejeneratif eklem bozuklukları, travmaya bağlı kırıklar ve enflamasyon gibi benign nedenlerle de tutulum gösterebilmektedir [24]. Bununla birlikte, kemik sintigrafisinin SPECT / CT ile entegre edilmesi ile fonksiyonel ve anatomik olarak daha ayrıntılı görüntüleme sağlanabilmektedir. Kemik sintigrafisinin negatif prediktif değeri (NPD) % 87 – 100 olarak öngörüldüğünden tanıdaki başarısı PSA düzeyi ve klinik evre ile yoğun ilişkilidir [22]. Dolayısıyla kemik sintigrafisi prostat kanserinin definitif tedavi sonrası nükslerinin erken yakalanmasında yetersiz kalmaktadır.

Gelişmiş Yöntemler;

Multi-parametrik manyetik rezonans görüntüleme (MP-MRG)

MP-MRG ekstraprostatik uzanım, lenf nodlarının varlığı ve kemik metastazlarının saptanmasında, ek olarak biyopsi lokalizasyonunun belirlenmesinde ve oldukça güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. Radikal prostatektomi sonrasında ise lokorejyonel nüks, rezidüel sağlıklı glandüler doku, skar/fibroz ve granülasyon dokularının saptanabilmesinin yanı sıra ADC değerleri ile nüks lezyonun agresifliğinin öngörülmesinde ve tedavi planlanmasında da MP-MRG oldukça yardımcı bir yöntemdir [25]. Nükslerin belirlenmesi açısından sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla % 84–88 ve % 89–100 olarak gösterilmiştir [26]. MRG yönteminin yetersizliklerinden birisi PSA değeri salvaj tedavi için genellikle sınır kabul edilen 0.5 ng/mL seviyesinin altındaki olgularda pelvik lenf nodlarının saptanma oranının düşüklüğüdür ki bu da prostat kanserlerinde lenf nodu metastazlarının % 70'inin 8 mm'den düşük olmasına bağlanmaktadır [27]. MP-MRG, lenfotropik nanopartikül MRG gibi anatomik görüntülemelerdeki teknik gelişmeler bu tetkikler ile daha hassas bir şekilde lenf nodu saptanması, biyopsi için hedef belirlenmesini sağlamış hatta salvaj tedavide yön verici olarak rol almasına neden olmuştur [28]. Artan kullanım oranı ve kemik metastazlarını saptamadaki hassasiyeti ile tüm vücut MP-MRG gelecekte oligometastatik prostat kanseri olgularında evrelemede önemli bir yere sahip olabilir ancak henüz yüksek maliyetli ve yetersiz klinik deneyim nedeni ile rutin uygulamada yer alamamaktadır. [29].

Pazitron Emisyon Tomografisi (PET)

Kolin PET:

Kolin, üriner atılımının az olması ve vücuttan atılım yerinin intestinal sistem olması nedeniyle üriner sistem malignitelerinde üstünlük göstermektedir. C-11 kolin'in normal prostat dokusundaki ortalama SUV 2.3 (1.3-3.2) iken prostat kanserinde 5.0 (2.4-9.5) olarak hesaplanmıştır (30).

Rekürren prostat kanserinde Evangelista ve ark. nın 19 çalışmayı inceleyerek yaptıkları metatanzilde lokorejyonel nüks ve uzak metastazların saptanmasında kolin PET-CT tekniğinin sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla % 85.6 ve % 92.6 olarak belirtilmiştir [31]. Aynı çalışmada lenf nodu metastazları için sensitivite ve spesifisite sırasıyla % 100 ve % 81.8 olarak rapor edilmiştir. PSA düzeyleri 0.2 – 1 ng/mL arasında olan ve konvansiyonel tetkiklerinde nüks saptanmaması nedeni ile salvaj tedavi almayan 146 hastanın incelendiği bir çalışmada [32] kolin PET –CT ile sensitivite, spesifisite, negatif prediktif değeri (NPD), pozitif prediktif değeri (PPD) ve doğruluk sırasıyla %78.9, %76.9, %97.2, %26.3 ve %78.7 olarak bulunmuştur. PSA düzeyinin ≥ 0.6 ng/ml olması ve PSA hızının ayda 0.04 ng/ml' den yüksek olması pozitif PET-CT için bağımsız prediktif faktörler olarak belirtilmiştir.

374 hasta ile yapılan çok merkezli retrospektif bir diğeri çalışmada ise [33] saptama oranı % 47.6 olarak bildirilmiş, pozitif sonuç açısından en önemli bağımsız prediktif faktörler PSA ve PSA ikilenme zamanı olarak saptanmıştır ($p=0.01$ ve $p=0.001$). Aynı çalışmada çok değışkenli analizde pozitif PET-CT için bağımsız risk faktörleri PSA düzeyinin >3 ng/mL olması, radikal prostatektomi uygulanmamış olması ve Gleason skorunun ≥ 8 olması olarak rapor edilmiştir.

Sensitivitesinin yüksek olması (18)F-fluorokolin PET/CT tekniğini PSA düzeyi 1 ng/ ml den düşük olan hasta grubunda rekürrensi saptamakta uygun ve tercih edilebilir bir alternatif haline getirmiştir. [34].

Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) PET:

PSMA, prostat kanseri hücresinde 750 amino asitten oluşan bir hücre membranı glikoproteinidir [35]. Normal prostat hücrelerinde düşük derecede eksprese olurken veya hiç eksprese olmazken, prostat kanserinde yüksek derece eksprese olmaktadır [36] ve ekspresyon yoğunluğu kötü differansiye, androjen tedavisine dirençli karsinomlarda daha yüksektir [37-39]. PSMA sistemik dolaşıma karışmadığı için nükleer tıp uygulamaları bakımından ideal bir moleküler hedef olarak ^{68}Ga -PSMA-ligand PET/CT tekniğinde kullanılmaktadır. Konvansiyonel görüntülemelerde saptanamayan küçük lezyonların görüntülenmesi için PSMA ile PET görüntüleme en iyi seçenek olarak son zamanlarda rutin kullanıma girmiştir [39 – 41].

Maurer ve ark. nın çalışmasında PSMA PET ile pelvik lenf nodlarının saptanmasında spesifisitesi % 98.9, spesifisitesi ise % 65 olarak rapor edilmiştir ki bu standart görüntüleme tekniklerine göre çok daha başarılı bir sonuçtur [42]. 319 hasta ile yapılan bir diğeri çalışmada rekürren prostat kanserinin saptanmasında PSMA PET/CT ile sensitivite, spesifisite, NPD ve PPD sırasıyla %76.6, %100, %91.4 ve %100 olarak bulunmuştur. PSMA ile

rekürren prostat kanserinin saptanabilirliği yüksek PSA düzeyleri ile ve androjen baskılayıcı tedavi ile artmaktadır [40]. Eiber ve ark. 248 hastayı inceledikleri çalışmanın sonucunda PSMA-PET ile genel saptama oranını ortalama PSA düzeyi 1.99 mg/mL olan hastalarda %89.5 olarak bildirmiştir [41].

Bu sonuçların ışığında PSMA PET/CT özellikle oligometastatik hastalık odaklı çalışmalarda giderek artan bir oranda kullanılmaya başlanmış ve bu hasta grubunun saptanmasında, tedavi planlamasında önem kazanmıştır.

3. Güncel Tedavi Yaklaşımları

Oligometastatik Hastalık Tedavisi Rasyoneli

Kolorektal kanserlerdeki karaciğer metastazlarını tedavisi, bazı kanserlerde akciğer metastazlarının tedavisi ve akciğer kanserlerindeki sürrenal metastazların tedavisinin sağkalıma olumlu etkisi hatta bazı olgularda kür sağlanması oligometastatik hastalıklara radikal tedavi stratejilerine yönelilmesinin yolunu açmıştır [8]. Günümüzde halen androjen baskılama tedavisi yaygın metastatik prostat kanserinin optimal tedavisi olarak kabul görmektedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar 3 – 5 ve daha az metastazı olan hastaların sağkalımın daha yüksek olduğunu ve hormonal tedaviye daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir[43-45]. Bu bağlamda son yıllarda prostat kanseri tedavisinde oligometastatik hastalara özellikli ve daha radikal yaklaşım benimsenmeye başlamıştır. Bu hasta grubunda daha agresif stratejilerinin tercih edilmesinin rasyoneli;

- 1- Daha iyi lokal kontrol sonuçları
- 2- Sistemik metastatik potansiyelde azalma
- 3- Androjen baskılama tedavisini ve buna bağlı sistemik yan etkileri erteleyebilme olasılığı
- 4- Lokal ileri hastalığa uygulanması gerekebilecek palyatif tedavi olasılığında azalma

şeklinde sıralanabilir [46-48].

Oligometastatik hastalıkta lokal ve metastaza yönelik radikal tedavinin sağkalıma olumlu etkisi farklı mekanizmalarla açıklanmıştır. Prostat kanserinin hücrel iletişim ekosistemi ile ilgili daha fazla bilgi edinildikçe [49,50] primer tümörü hedefleyen tedavinin bu iletişim için önemli olan yapıları etkileyebileceği ve buna bağlı olarak metastaz olasılığının azalabileceği düşünülmektedir [51,52]. Diğer bazı çalışmalarda primer tümörün, hastada kanser gelişimi için daha uygun bir hormonal ortam sağlanmasında ve immunsupresyonda rolü olup olmadığı sorgulanmıştır [53-55]. Özellikle melanom, mesane ve akciğer kaynaklı tümörlerde immunsupresif ajanlarla oldukça umut verici sonuçlar alınması [56-59] metastatik prostat kanserli hastalarda aynı stratejinin denenmesinin yolunu açmış ancak ipilimumab ile yapılan faz III çalışmada genel sağkalım avantajı gösterilememiştir. Yine de oligometastatik hasta grubunda progresyonsuz ve genel hastaliksız sağkalımda artış saptanmıştır [60].

Tüm bu sonuçlar dikkate alındığında oligometastatik prostat kanseri hastaları progresyonsuz süreyi uzatmak, tümör yükünü azaltmak, primer tümör odağından kaynaklanan yayılımı engellemek, kür elde etmek ve obstrüktif

üropatiyi engellemek gibi çeşitli amaçlarla metastaza ve primere yönelik radikal tedavi adayı olarak görülebilmektedir.

Sitoredüktif Cerrahinin Rolü

Retrospektif çalışmalar incelendiğinde, metastatik prostat kanseri hastalarında sistemik tedaviye radikal prostatektominin eklenmesi ile sağkalımda artış gösterilmiştir [61-63]. Gratzke ve ark. [31] başvuruda metastatik olan 1538 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada radikal prostatektomi uygulanan 74 (%5) hastanın 5 yıllık sağkalımını % 55 olarak belirtirken cerrahi yapılmayan grupta % 21 olarak saptamışlardır ($p < 0.01$). Yapılan benzer çalışmalarla da bu sonuçlar desteklenmiştir [47, 65-69].

Metcalfe ve ark. sitoredüktif cerrahinin metastatik prostat kanserindeki rolünü değerlendiren derleme niteliğindeki çalışmalarında primer tümörün tedavisinin avantaj sağladığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada yazarlar sonuçlarda izlenen bu iyileşmeyi semptomatik lokal progresyonun önlenmesine, hastalığın biyolojisinin modülasyonuna bağlamış ve bunun takip sonuçlarına progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda artış olarak yansıdığını belirtmişlerdir [61]. Bununla birlikte bu retrospektif çalışmalar yakından incelendiğinde performansı daha iyi olan ve hormonoterapiye iyi cevap veren hastalara sitoredüktif cerrahi uygulandığı dikkati çekmektedir. Aynı konuyu irdeleyen prospektif bir çalışmada sitoredüktif prostatektomi yapılan 43 hasta en iyi sistemik tedaviyi alan 40 hastalık kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır [70]. Çalışmaya 1-3 metastazı olan, asemptomatik, visceral metastazı olmayan lokal rezektabl ($\leq cT3$) ve tanı anında PSA düzeyi ≤ 150 ng / mL olan hastalar dahil edilmiş ve aynı zamanda metastazlarına yönelik daha önce yapılmış olan tedavilerden fayda görmüş olan hastalar tercih edilmiş. Sitoredüktif cerrahi grubu sistemik tedavi grubuna oranla istatistiksel anlamlı düzeyde genç ve daha düşük başlangıç PSA düzeyine ve daha erken cT evresine sahip olmasına rağmen bu çalışmada sitoredüktif cerrahinin kastrastrasyona direnç kazanımına kadar geçen süre ve genel sağkalıma olumlu etkisi gösterilememiş.

Radikal sitoredüktif prostatektominin radikal prostatektomiye göre komplikasyonlarının, hospitalizasyon süresi ve maliyetlerinin daha fazla olduğu bildirilmiş olmasına rağmen [71], pek çok çalışmada sitoredüktif prostatektominin kanama, mesane çıkış obstrüksiyonu ve üreteral obstrüksiyon gibi uzun dönemdeki lokal semptomları azalttığı belirlenmiştir. [48, 70].

Albisinni ve ark. yaptıkları çalışmada bazı hastaların sitoredüktif radikal prostatektomiden fayda görebileceğini ifade etmiş ancak optimal hasta seçim metodunun ve hasta grubunun net tanımlanmamış olduğunu da eklemişlerdir [72].

Sonuç olarak sitoredüktif prostatektomi multimodal tedavi ile birlikte seçili metastatik hasta grubunda uygulanabilir bir lokal prosedür olmakla birlikte henüz kanıtlar sınırlı ve tartışmalı olduğundan bu stratejiyi klinik rutin uygulamaya entegre etmek için devam eden prospektif randomize çalışmaların sonucunu görmek gerekmektedir [61].

Primer Hastalığın Kontrolünde Radyoterapinin Rolü

Metastatik prostat kanserinde yalnızca hormonoterapi alan hastalara göre tedavisine prostata yönelik küratif radyoterapi eklenen hastalarda genel sağkalımın yüksek olduğu retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir [69, 73].

Boevé ve ark tarafından yapılan ve 432 metastatik prostat kanser olgusunun yalnızca hormonoterapi veya hormonoterapi ile birlikte radikal radyoterapi grubuna randomize edildiği prospektif HORRAD çalışmasında radyoterapi ile sağkalım avantajı gösterilmesine rağmen istatistiksel anlamlı düzeye ulaşamamıştır [74]. Ancak alt grup analizi yapıldığında sınırlı metastatik olarak belirtilen, < 5 kemik metastazı olan olgularda prostat radyoterapisinin genel sağkalımı uzattığı saptanmıştır. Bu çalışmanın eleştirilen bir yönü ise radyoterapi dozunun yalnızca 70 Gy olması ve tedavinin yalnızca prostat bölgesine uygulanması olmuştur. Aynı soruyu araştırmak amaçlı yapılan ve yakın zamanda yayınlanan STAMPEDE ise faz 3 randomize kontrollü bir çalışma olup çok kollu ve çok aşamalı bir kurulumuna sahiptir. Hormonoterapi + docetaxel alan 1029 hasta ile hormonoterapi + docetaxel + radyoterapi alan 1032 hastanın karşılaştırıldığı bu çalışmada oligometastatik tanımı CHARTED [21] çalışmasındaki ile benzerdir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde radyoterapi rekürrensiz sağkalımı anlamlı oranda arttırırken ($p < 0.0001$), genel sağkalımda bir fark saptanmamıştır ($p = 0.266$). Bu çalışmanın sonucunda da HORRAD çalışmasına benzer şekilde sınırlı metastatik grupta radyoterapi ile genel sağkalımın anlamlı oranda arttığı saptanmıştır ($p = 0.007$). Sonuç olarak yazarlar oligometastatik hasta tanımına uyan prostat kanseri olgularında prostata yönelik radyoterapiyi standart bir yaklaşım olarak önermişlerdir [75].

Metastaza Yönelik Tedavinin Rolü

Prostat kanserinde sınırlı sayıda oligometastatik lezyonlara yönelik tedavi uygun olan lokalizasyonlarda cerrahi rezeksiyon veya stereotaktik radyoterapi şeklinde uygulanabilmektedir [34]. Bu yaklaşımı destekleyen ise hastalığın kontrolü, yeni metastazların gelişiminin yavaşlaması ve hormonoterapi modalitesinin uygulanmaması veya geciktirilmesi ile buna bağlı toksisitelerin ortadan kalkması gibi olası sonuçlarıdır. Stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) yüksek fraksiyon dozu kullanılarak 5 veya daha az sayıdaki fraksiyon ile uygulanan radyoterapi tekniği olup metastazların minimal toksisite ile etkin tedavisine imkan vermektedir. Cevaplanması gereken hedef soru yine bu hastalarda genel sağkalım anlamında ne oranda kazanım sağlanabileceğidir. Totalde 1000'den fazla hasta ile yapılan retrospektif çalışmaların sonuçları metastaza yönelik tedavi ile kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalımın standart yaklaşıma göre daha iyi olduğunu göstermiştir. Metastazı hedefleyen radyoterapi yaklaşımında teknik, doz ve volümler değişebilmektedir [76]. Teknik olarak IMRT veya 3DCRT kullanılabilir, doz ve fraksiyasyon olarak 20 Gy x 1, 10 Gy x 3, 8 Gy x 1, 16 Gy x 1 gibi SBRT şemalarının yanında 500 x 6, 600 x 5, 300 x 10, 500 x 10 gibi alternatif hipofraksiyone yaklaşımlar da tercih edilebilmektedir.

Metastaza yönelik tedavinin etkisini inceleyen devam eden STOMP ve ORIOLE gibi prospektif çalışmalar mevcuttur [77, 78].

Stereotaktik şemayı kullanan ORIOLE çalışmasının 2018 yılında ASCO bünyesinde sunulan ön raporunda gözlem grubunda progresyonu %67 olarak belirtilirken SABR grubunda % 29 bulunmuştur [78]. Oligometastatik prostat kanserinde radikal tedavi yaklaşımları ve sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: Oligometastatik prostat kanserinde radikal tedavi yaklaşımları ve sonuçları

	Hasta sayısı	Hasta Seçimi	Dizayn	Özellik	Sonuç
Yalnız cerrahi					
Engel ve ark. [67]	938	N1	Grup 1: RP Grup2: RP (-)	RK	5 yıl GSK: RP (+):% 84 RP(-): % 60 10 yıl GSK:RP (+):% 64 RP(-): % 28
Lenf nodu diseksiyonu					
Zattoni ve ark. [91]	117	RP sonrası BKN ve kolin PET ile LN (+)		VS	5 yıl BRS: % 69, Radyolojik kontrol: %49 KSS: %97
Suardi ve ark. [92]	59	RP sonrası BKN ve kolin PET ile LN (+)		VS	8 yıl BRS: %23, Radyolojik kontrol: %38 KSS: %81
M1 hastalık					
Sooriakumaran [68]	106	M1		VS	22,8 ay KSS: %89
Heidenreich ve ark. [47]	61	<3 kemik metastazı (+) Viseral metastazı (-) Extensif LN metastazı (-) Neoadjuvan HT ile PSA yanıtı < 1.0 ng/ml	Grup 1: RP + HT Grup 2: HT	RK	34.5 ay KSS: RP+HT: %96 Yalnız HT: %84
Yalnız RT					
Schick ve ark. [18]	50	Senkron veya metakron oligometastatik hastalık		VS	3 yıl GSK % 92
Picchio ve ark. [25]	83	Kolin PET ile saptanan 1 LN		VS	
Devam eden					
STOMP [77]	62	N1+M1(≤3 lezyon)	Grup 1: gözlem Grup 2: SBRT	RKÇ	Median HGS Grup 1: 13 ay Grup 2: 21 ay
ORIOLE [78]	54	≤3 kemik metastazı	Grup 1: gözlem Grup 2: SBRT	RKÇ	6 ayda Progresyon Grup 1: % 71, Grup 2: % 33
Diğer					
STAMPEDE [75]	1032	M1	Grup 1: standart Grup 2: RT	Faz 2 - 3	Nüksüz SK'da artış (p< 0.0001) Genel SK'da fark yok p=0.26
HORRAD[74]	432	M1b	Grup 1: HT Grup 2: HT+EBRT	Faz 2	Median GSK Grup 1: 43 ay Grup 2: 45 ay P=0.4

RK: Retrospektif Kohort, VS: Vaka Serisi, RKÇ: Randomize Konrollü Çalışma, RP:Radikal Prostatektomi, LN: Lenf Nodu, BKN: Biyokimyasal Nüks, GSK: Genel Sağlıkım, PSK:

Progresyonsuz Sağkalım, BRS: Biyokimyasal Rekürrensiz Sağkalım, KSS: Kanser Spesifik Sağkalım, HT: Hormonoterapi, HGS: Hormonoterapiye Kadar Geçen Süre

SBRT ve Oligometastazların Kontrolü

Amerikan Radyasyon Onkolojisi Topluluğu (The American Society of Radiation Oncology – ASTRO) SBRT’yi “beyin dışında vücutta herhangi bir bölgeye tek veya az sayıda fraksiyon sayısı ile yüksek doz eksternal radyoterapi uygulanması” olarak tanımlamıştır [79]. Oligometastatik prostat kanserinde SBRT çalışmalarında primer tümörden bağımsız çok çeşitli metastatik lokalizasyonların tedavisi [80]; veya tek metastatik lokalizasyonun hedeflendiği görülebilir. SBRT çalışmalarının bazıları Tablo 3’ de özetlenmiştir.

Tablo 3. Oligometastatik prostat kanserinde stereotactic beden radyoterapisi

Yazar	N	Doz	Primer	Tedavi edilen Metastaz bölgesi	Toksosite	Sonuçlar
Greco ve ark [80]	103	18–24 GyX1 SBRT	Prostat, renal, kolorektal	Kemik, LN, yumuşak doku	Gr 3: <%4	2 yıl LK : %64 >22 Gy: %82 18–20 Gy: %25
JerezcekFossa ve ark.[81]	14	10 Gy x 3 CyberKnife	Prostat	Tek LN	> Gr 3 yok	18.6 ay: %100
Casamassima ve ark. [83]	25	10 Gy x 3	Prostat	Prostat, PLN, PALN, MLN	> Gr 2 yok	3 yıl HSK: %17 3 yıl LK: %90
JerezcekFossa ve ark.[82]	34	6 Gy x 5 12Gy x 3 CyberKnife	Prostat	Lokal nüks, anastomoz nüksü, tek metastaz tek LN	Uriner: Gr 3 %6 Rektal: Gr 3 %3	30 ay PSK: 42.6%. 16.9 ay LK: %88
Muacevic ve ark.[84]	40	20 Gy x 1 SBRT	Prostat	kemik	> Gr 3 yok	2 yıl LK: %95.5
Berkovic ve ark.[85]	24	5 Gy x 10 Tekrar SBRT	Prostat	Kemik LN	> Gr 3 yok	2 yıl HSK: %42 2 yıl LK: %100
Ahmed ve ark.[16]	17	20 Gy x 1 SBRT	Prostat	Kemik LN, KC	> Gr 3 yok	4.8 ay LK: %100
Schick ve ark.[18]	50	64 Gy EBRT	Prostat	kemik, LN, viseral	> Gr 3 yok	BRS: %54.5 GSK: %92,
Decaestecker ve ark.[19]	50	5 Gy x 10 10 Gy x 3 Tekrar SBRT	Prostat	BKN sonrası PET ile saptanan <3 kemik LN metastazı	Grade 1: %14 Grade 2: %6	HGS: 25 ay. PSK: 19 ay 2 yıl LK: %100

RP:Radikal Prostatektomi, LN: Lenf Nodu, BKN: Biyokimyasal Nüks, GSK: Genel Sağkalım, PSK: Progresyonsuz Sağkalım, BRS: Biyokimyasal Rekürrensiz Sağkalım, KSS: Kanser Spesifik Sağkalım, HSK: Hastalısız Sağkalım, LK: Lokal Kontrol HT: Hormonoterapi, HGS: Hormonoterapiye Kadar Geçen Süre. PALN: Paraaortik Lenf Nodu, MLN: Mediastinal Lenf Nodu, PLN: Pelvik Lenf Nodu, EBRT: Eksternal Radyoterapi

Jerezek-Fossa ve ark. kolin PET-BT ile izole lenf nodu rekürrensi saptadıkları hastalarda CyberKnife ile IGRT uygulamışlar [81] ve alan içi kontrolü % 100 olarak bildirmişlerdir. Araştırmacılar daha sonra güncelledikleri çalışmalarının sonuçlarında 30 ay progresyonsuz sağkalımı %42.6 olarak bildirmişler ve 3 hastada alan içi progresyon rapor etmişlerdir. Sonuç olarak CyberKnife stereotaktik radyoterapi izole primer, lenf nodu veya uzak rekürrenste düşük toksiste ile oldukça iyi alan içi kontrol sağlayan bir tedavi modalitesi olarak önerilmiştir [82]. Benzer bir başka çalışmada SBRT ile 3 yıl metastaz kontrol oranı % 90 olarak bulunmuş ancak hastalısız sağkalım % 17 düzeyinde kalmıştır [83]. Muacevic ve ark. tarafından yapılan ve 40 hastada 64 kemik metastazına tek fraksiyon SBRT uygulanan çalışmada ise median 14 ay takip sonunda 6-12 ve 24 aylık öngörülen lokal kontrol % 95.5 olarak bulunmuştur [84]. Hormona duyarlı hastalarda ise salvaj SBRT ile hormonoterapi başlanmasına kadar geçen sürenin uzatılabildiği gösterilmiştir [85]. Sınırlı sayıda metakron metastaz olgularında tekrarlayan salvaj SBRT yaklaşımı da uygulanabilmektedir [19]. Ahmed ve ark. da yaptıkları çalışmada metastatik lezyona SBRT uygulaması ile % 100 lokal kontrol bildirmişlerdir [16]. Bahsedilen araştırmaların ışığında SBRT ile nodal metastazlarda % 100'e kemik metastazlarında ise > % 90'a ulaşan tatmin edici lokal kontrol düzeylerine ulaşılabildiği görülmektedir. Primere yönelik ve tekrarlayan SBRT uygulamalarında Grad 3 toksistenin de oldukça az rapor edilmesi bu yaklaşımın diğer avantajıdır.

Elbette ki SBRT uygulamasının potansiyel olumlu etkilerinin tam olarak ortaya konabilmesi, hangi hasta grubunun bu modaliteden en yüksek oranda fayda sağlayacağını belirlenmesi ve sipuleucel-T veya IL 2 gibi yeni immunmodülatör ajanlarla kombine kullanımının sonuçlarını görebilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir [86-88].

Yeni Gelişmeler ve Araştırmalar Işığında Geleceğe Dönük Yaklaşım

Yapılan çalışmalardaki olumlu sonuçları destekleyecek geniş hasta sayısına sahip prospektif randomize çalışmalar devam ederken araştırmacılar aynı zamanda daha az agresif olan spesifik oligometastatik fenotiplerin ayrıştırılmasına yönelik araştırmalara yönelmiş ve mikroRNA analizleri, exozomlar ve benzeri glikoproteinler üzerindeki çalışmalar ile hangi hastaların kısa sürede polimetastatik sürece gireceği belirlenmeye çalışılmıştır [89]. Formosa ve ark. nın araştırmalarının sonucunda oligomer olarak adlandırılan mikro RNA serisi oligometastatik hastalık için karakteristik olup, oligometastatik fenotipin gelişmesinde ve hastalığın bu aşamadan oligometastatik sürece ilerlemesinde önemli bir role sahip olduğu belirtilmiştir [90].

4. Sonuç

Prospektif çalışmalar sınırlı metastatik hastalarda radyoterapinin yararlı olabileceğini önermekte ve son zamanlardaki çalışmalar en azından hormonoterapi başlanmasını geciktirmesi nedeni ile metastaza yönelik agresif

tedaviyi desteklemektedir. Tüm bu sonuçlara rağmen elde edilen kanıtlar oligometastatik prostat kanseri olgularında lokal radikal tedavi veya metastaza yönelik radikal tedavinin standart yaklaşım olarak önerilmesi için henüz yeterli kabul edilmemektedir. Bu yaklaşımın rasyonalizasyonu göz önüne alındığında modern görüntüleme tekniklerinin yarar sağlayacağı, hastalığın progresyon kinetiğinin henüz net olmadığı dikkate alınmalıdır. Yavaş ilerleyen hastalığa sahip olan olguların hızlı progresse olanlardan daha farklı tedavi edilmesi gerektiği kabul edilebilir bir çıkarım gibi görülmekle birlikte bu önermenin klinik uygulamaya rasyonel bir şekilde entegre edilebilmesi için metastaza yönelik agresif tedavi modalitelerinden en fazla yararlanacak hasta grubunu belirlemek amacıyla kullanılacak yeni belirteçler gereklidir. Son olarak, yapılan çalışmalarda tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde semptomatoloji, biyoloji, radyolojik yanıt, genel sağkalım, rekürrensiz sağkalım, hormonoterapiye kadar geçen süre gibi çeşitli sonlanım noktalarının kullanıldığı düşünüldüğünde tedavi başarısını değerlendirme yöntemlerinin de standardizasyonunun gerektiği açıktır.

5. Kaynaklar

- 1- Kelly SP, Anderson WF, Rosenberg PS, Cook MB. Past, current, and future incidence rates and burden of metastatic prostate cancer in the United States. *Eur Urol Focus*. 2018; 4(1):121-127
- 2- Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1080-1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
- 3- James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
- 4- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352-360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
- 5- Hoyle AP, Ali SA, James ND, Parker CC, Cook AD, Attard G et al. Effects of abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone in high and low risk metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 8):mdy424.033. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.033>
- 6- Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. et al. 68 Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*. 2018 Apr;36(4):519-527. doi: 10.1007/s00345-018-2182-1.
- 7- Slaoui A, Albisinni S, Aoun F, Assenmacher G, Al Hajj Obeid W, Diamand R et al. A systematic review of contemporary management of oligometastatic prostate cancer: fighting a challenge or tilting at windmills? *World J Urol*. 2019 Jan 31. doi: 10.1007/s00345-019-02652-7.

- 8- Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(6):378–382.
- 9- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev.* 1989;8(2):98–101.
- 10- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13:8–10
- 11- Lussier YA, Xing HR, Salama JK, Khodarev NN, Huang Y, Zhang Q et al. MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One.* 2011;6(12):e28650. doi: 10.1371/journal.pone.0028650.
- 12- Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, Pienta KJ, Tran PT, Schaeffer EM. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev.* 2017; *Urol* 14:15–25
- 13- Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget.*2015; 6(11):8491–8524
- 14- Niibe Y1, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(2):107-111. doi: 10.1093/jjco/hyp167.
- 15- Tabata K1, Niibe Y, Satoh T, Tsumura H, Ikeda M, Minamida S, et al. Radiotherapy for oligometastases and oligo-recurrence of bone in prostate cancer. *Pulm Med.* 2012;2012:541656.
- 16- Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ, Park SS, Kwon ED, Olivier KR. et al. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol.* 2013;22;2:215. doi: 10.3389/fonc.2012.00215
- 17- Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, Lambert B, Fonteyne V, Lumen N, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer.* 2013 Mar;11(1):27-32. doi: 10.1016/j.clgc.2012.08.003.
- 18- Schick U, Jorcano S, Nouet P, Rouzaud M, Veas H, Zilli T, et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. *Acta Oncol.* 2013;52(8):1622-8. doi: 10.3109/0284186X.2013.764010.
- 19- Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, Delrue L, Fonteyne V, Claeys T, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol.* 2014;12;9:135. doi: 10.1186/1748-717X-9-135.
- 20- Ost P, Jerezczek-Fossa BA, As NV, Zilli T, Muacevic A, Olivier K, et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naïve recurrence: a multiinstitutional analysis. *Eur Urol.* 2016;69(1):9-12. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.004.
- 21- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747
- 22- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124–137.
- 23- Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2122–2127.
- 24- Tombal B, Lecouvet F. Modern detection of prostate cancer's bone metastasis: is the bone scan era over? *Adv Urol.* 2012;2012:893193.

- 25- Picchio M, Mapelli P, Panebianco V, Castellucci P, Incerti E, Briganti A, et al. Imaging biomarkers in prostate cancer: role of PET/CT and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(4):644–655.
- 26- Casciani E, Poletti E, Carmenini E, Floriani I, Masselli G, Bertini L, et al. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(5):1187–1192.
- 27- Wang L, Hricak H, Kattan MW, Schwartz LH, Eberhardt SC, Chen HN, et al. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(3):743–748.
- 28- Fortuin AS, Smeenk RJ, Meijer HJ, Witjes AJ, Barentsz JO. Lymphotropic nanoparticle-enhanced MRI in prostate cancer: value and therapeutic potential. *Curr Urol Rep*. 2014;15(3):389.
- 29- Eiber M, Holzapfel K, Ganter C, Epple K, Metz S, Geinitz H, et al. Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(5):1160–1170.
- 30- de Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, et al. Visualization of prostate cancer with ¹¹C-choline positron emission tomography. *Eur Urol* 2002; 42(1): 18– 23
- 31- Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2013;38(5):305–314.
- 32- Simone G, Di Piero GB, Papalia R, Sciuto R, Rea S, Ferriero M, et al. Significant increase in detection of prostate cancer recurrence following radical prostatectomy with an early imaging acquisition protocol with ¹⁸F-fluorocholine positron emission tomography/computed tomography. *World J Urol*. 2015; 33(10):1511-8. doi: 10.1007/s00345-015-1481-z
- 33- Rodado-Marina S, Coronado-Poggio M, García-Vicente AM, García-Garzón JR, Alonso-Farto JC et al. Clinical utility of (18)F-fluorocholine positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in biochemical relapse of prostate cancer after radical treatment: results of a multicentre study. *BJU Int*. 2015 Jun;115(6):874-83. doi: 10.1111/bju.12953.
- 34- Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2015;67(5):852–863.
- 35- Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate specific membrane antigen. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2013;13:951-962.
- 36- Vargas HA, Grimm J, O'FD, Sala E, Hricak H. Molecular imaging of prostate cancer: translating molecular biology approaches into the clinical realm. *Eur Radiol* 2015;25:1294-1302
- 37- Eder M, Eisenhut M, Babich J, Haberkorn U. PSMA as a target for radiolabelled small molecules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:819-823.
- 38- Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004;91:528-539.

- 39- Schafer M, Bauder-Wust U, Leotta K, et al. A dimerized ureabased inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for Ga-68 PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res* 2012;2:23
- 40- Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:197-209.
- 41- Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of Hybrid Ga-68 PSMA Ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56:668-674.
- 42- Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic efficacy of gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging in lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol.* 2016 May;195(5):1436-1443. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.025.
- 43- Ost P, Decaestecker K, Lambert B, Fonteyne V, Delrue L, Lumen N, et al. Prognostic factors influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with metastatic prostate cancer. *Prostate.* 2014;74(3):297–305.
- 44- Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Yang T, Shaukat F, Partin AW, et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2881–2886.
- 45- Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys.* 2004;58(1):3–10.
- 46- Reeves F, Murphy D, Evans C, Bowden P, Costello A. Targeted local therapy in oligometastatic prostate cancer: a promising potential opportunity after failed primary treatment. *BJU Int.* 2015;116(2):170–172.
- 47- Heidenreich, A., Pfister, D. & Porres, D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J. Urol.* 2015;193,832–838.
- 48- Won, A. C. M., Gurney, H., Marx, G., De Souza, P. & Patel, M. I. Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2013;112(4):E250-5. doi: 10.1111/bju.12169.
- 49- Pienta, K. J., McGregor, N., Axelrod, R. & Axelrod, D. E. Ecological therapy for cancer: defining tumors using an ecosystem paradigm suggests new opportunities for novel cancer treatments. *Transl Oncol.* 2008 Dec;1(4):158-64.
- 50- Gudem, G. et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 520, 353–357 (2015).
- 51- Kim MY1, Oskarsson T, Acharyya S, Nguyen DX, Zhang XH, Norton L. et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell.* 2009 Dec 24;139(7):1315-26. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.025.
- 52- Kaplan, R. N., Rafii, S. & Lyden, D. Preparing the ‘soil’: the premetastatic niche. *Cancer Res.* 2006;66(23):11089-93.

- 53- Predina JD1, Kapoor V, Judy BF, Cheng G, Fridlender ZG, Albelda SM, et al. Cytoreduction surgery reduces systemic myeloid suppressor cell populations and restores intratumoral immunotherapy effectiveness. *J Hematol Oncol.* 2012 Jun 28;5:34. doi: 10.1186/1756-8722-5-34.
- 54- Qin XJ1, Ma CG, Ye DW, Yao XD, Zhang SL, Dai B, et al. Tumor cytoreduction results in better response to androgen ablation — a preliminary report of palliative transurethral resection of the prostate in metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Urol Oncol.* 2012;30(2):145-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.02.010.
- 55- Psaila, B. & Lyden, D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer.* 2009 Apr;9(4):285-93. doi: 10.1038/nrc2621.
- 56- Hodi FS1, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
- 57- Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med.* 2013 Jul 11;369(2):134-44. doi: 10.1056/NEJMoa1305133.
- 58- Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014 Nov 27;515(7528):558-62. doi: 10.1038/nature13904.
- 59- Brahmer J1, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubska E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627
- 60- Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ. et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184 043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):700-12. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70189-5.
- 61- Metcalfe MJ, Smaaldone MC, Lin DW Aparicio AM, Chapin BF. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: A review. *Urol Oncol.* 2017;35(4):125-134. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.01.001.
- 62- Mathieu R, Korn SM, Bensalah K, Kramer G, Shariat SF. Cytoreductive radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: Does it really make sense? *World J Urol.* 2017 Apr;35(4):567-577. doi: 10.1007/s00345-016-1906-3.
- 63- Moschini M, Soria F, Briganti A, Shariat SF. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017 Mar;20(1):7-11.
- 64- Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol.* 2014;66:602–603
- 65- Antwi S, Everson TM. Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: a population-based, propensity score analysis. *Cancer Epidemiol.*2014; 38:435–441
- 66- Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol.* 2014;65:1058–1066
- 67- Engel J1, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;57(5):754-61. doi: 10.1016/j.eururo.2009.12.034.

- 68- Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C, Copsey B, Montorsi F, Hammerer P et al. A multi-institutional analysis of perioperative outcomes in 106 men who underwent radical prostatectomy for distant metastatic prostate cancer at presentation. *Eur Urol*. 2016;69(5):788-94. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.023.
- 69- Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, Crawford ED, Koshy M, Sher DJ. et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2835-42. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4788
- 70- Steuber T, Berg KD, Röder MA, Brasso K, Iversen P, Huland H, et al (2017) Does cytoreductive prostatectomy really have an impact on prognosis in prostate cancer patients with low-volume bone metastasis? results from a prospective case-control study. *Eur Urol Focus*. 2017 Dec;3(6):646-649. doi: 10.1016/j.euf.2017.06.016
- 71- Preisser F, Mazzone E, Nazzani S, Bandini M, Tian Z, Marchioni M, et al. Comparison of perioperative outcomes between cytoreductive radical prostatectomy and radical prostatectomy for nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol*.2018; 74(6):693–696
- 72- Albisinni S, Aoun F, Diamand R, Al-Hajj Obeid W, Porpiglia F, Roumeguere T, et al. Cytoreductive prostatectomy: what is the evidence? A systematic review. *Minerva Urol Nefrol*. 2019;71(1):1-8. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03319-2
- 73- Löppenber B, Dalela D, Karabon P, Sood A, Sammon JD, Meyer CP, et al. The impact of local treatment on overall survival in patients with metastatic prostate cancer on diagnosis: a national cancer data base analysis. *Eur Urol*.2017; 72(1):14–19
- 74- Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. (2018) Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol*. 2019 Mar;75(3):410-418. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008
- 75- Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2353–2366
- 76- De Bleser E, Tran PT, Ost P. Radiotherapy as metastasisdirected therapy for oligometastatic prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2017;27(6):587–595
- 77- Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or metastasis- directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(5):446–453
- 78- Radwan N, Pillips R, Ross A, Rowe SP, Gorin MA, Antonarakis ES, et al. (2017) A phase II randomized trial of observation versus stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate CancEr (ORIOLE). *BMC Cancer* 17(1):453. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3455-6>
- 79- Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(2):326-32. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.042.

80- Greco C, Zelefsky MJ, Lovelock M, Fuks Z, Hunt M, Rosenzweig Ket al., Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensitymodulated radiotherapy for extracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):1151-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.038.

81- Jereczek-Fossa BA, Fariselli L, Beltramo G, Catalano G, Serafini F, Garibaldi C, et al., Linac based or robotic image-guided stereotactic radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2009 Oct;93(1):14-7. doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.001.

82- Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, Fodor C, Santoro L, Vavassori A, et al Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):889-97. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.031.016/j.radonc.2009.04.001.

83- Casamassima F, Masi L, Menichelli C, Bonucci I, Casamassima E, Lazzeri M, et al. Efficacy of eradicated radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori.* 2011;97(1):49-55.

84- Muacevic A, Kufeld M, Rist C, Wowra B, Stief C, Staehler M. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncol.* 2013;31(4):455-60. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.02.023.

85- Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, Lambert B, Fonteyne V, Lumen N, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer.* 2013;11(1):27-32. doi: 10.1016/j.clgc.2012.08.003.

86- Gulley JL, Arlen PM, Bastian A, Morin S, Marte J, Beetham P. et al. Combining a recombinant cancer vaccine with standard definitive radiotherapy in patients with localized prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2005 May 1;11(9):3353-62.

87- Wang YS, Yang G, Wang YY, Yang JL, Yang K. Early efficacy of stereotactic body radiation therapy combined with adoptive immunotherapy for advanced malignancies. *Mol Clin Oncol.* 2013;1(5):925-929.

88- Wang YY, Wang YS, Liu T, Yang K, Yang GQ, Liu HC, et al. Efficacy study of CyberKnife stereotactic radiosurgery combined with CIK cell immunotherapy for advanced refractory lung cancer. *Exp Ther Med.* 2013 Feb;5(2):453-456.

89- Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR.. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2013 Apr 10;31(11):1384-90. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9651

90- Formosa A, Markert EK, Lena AM, Italiano D, Finazzi-Agro'E, Levine AJ, et al. MicroRNAs, miR-154, miR- 299-5p, miR-376a, miR-376c, miR-377, miR-381, miR-487b, miR- 485-3p, miR-495 and miR-654-3p, mapped to the 14q32.31 locus, regulate proliferation, apoptosis, migration and invasion in meta- static prostate cancer cells. *Oncogene.* 2014; 33(44):5173-5182

91- Zattoni F, Nehra A, Murphy CR, Rangel L, Mynderse L, Lowe V, et al. Mid-term outcomes following salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence status post-radical prostatectomy. *Eur Urol Focus.* 2016 Dec;2(5):522-531. doi: 10.1016/j.euf.2016.01.008

92- Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, Vizziello D et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol.* 2015;67:299-309.

CHAPTER 7

Temporomandibular Eklem Hastalıkları ve Güncel Tedavi Yaklaşımları (Serap Keskin Tunç, Yusuf Rodi Mızrak)

Temporomandibular Eklem Hastalıkları ve Güncel Tedavi Yaklaşımları

Serap Keskin Tunç¹, Yusuf Rodi Mızrak²

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, E-mail: serapkeskin0165@hotmail.com

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, E-mail: dtrodimizrak@gmail.com

1. Temporomandibular Eklem Anatomisi Ve Fizyolojisi

Temporomandibular eklem (TME) temporal kemiğin glenoyid fossası, mandibulanın kondiller başı ve özelleşmiş fibröz bağ doku yapıları içeren kompleks bir yapıdır. TME fonksiyonel ve anatomik olarak sınıflandırılabilir. TME anatomik olarak diartrodiyal eklem grubundadır. Fonksiyonel sınıflamada TME 4 artikülasyon yüzeyinden (1-temporal kemiğin artiküler yüzü, 2-mandibular kondil, 3-artiküler diskin superior yüzü, 4-artiküler diskin inferior yüzü) oluşan birleşik bir eklemdir. Artiküler disk TME'yi 2 kompartmana ayırır. Alt kompartman menteşe hareketi ve rotasyonun olduğu yerdir bu durum ginglimoyid eklem olarak isimlendirilir. Yukarı kompartmanda ise kayma hareketi oluşur bu duruma ise artrodial eklem denir. Dolayısıyla TME ginglimoartroyidal eklem olarak sınıflandırılır (1).

Kemik Yapıları: TME temporal kemikle mandibular kemik arasında oluşan bir eklemdir. Temporal kemiğin artiküler parçası 3 bölümden oluşur. En büyük parça artiküler fossadır. Artiküler fossa artiküler eminensin posteriyorundan postglenoyid tüberküle uzanan, yüzeyi ince bir kemik yapısından oluşan bir fossadır. İkinci Bölüm glenoyid fossanın anteriyorunda bulunan eğimli kemik yüzeyi olan artiküler eminensdir. Üçüncü bölüm ise artiküler eminensin anteriyorunda kalan düz bir alan olan preglenoyid plate'tir. Mandibular kemiğin artiküler parçası kondildir. Kondilin artiküler yüzeyinin hemen altında ve mediyalinde lateral pterigoyid kasın bağlantısı bulunur. Bu alana pterigoyid fovea denir.

Kıkırdak Ve Sinovium: TME dahil tüm sinoviyal eklemlerin içeriğinde 2 tip doku bulunur: artiküler kıkırdak ve sinoviyum. Bu iki yapıyı içeren boşluğa sinoviyal kavite denir ve bu kavite sinoviyal sıvıyla doludur. TME'yi oluşturan her iki kemiğin yüzeyi de yoğun artiküler fibrokartilaj ile çevrilidir. Bu fibrokartilaj fonksiyonel stresler karşısındaki yenilenme ve remodelasyon işlemini sağlar. Özellikle kondiller prosesi kaplayan fibrokartilaj tabakasının derininde proliferatif alan bulunur. Bu alandaki hücreler hem kemik hemde kıkırdak yapıdaki büyümeyi sağlar. Sinoviyal sıvı aşırı filtre edilmiş plazma olarak değerlendirilebilir. İçeriğinde yüksek miktarda hyalüronik asit bulunur. Hyalüronik asit viskoziteyi artırır. Sinoviyal sıvının temel görevleri eklem yüzeylerini kayganlaştırmak, eklem boşluğundaki partiküler debrisleri fagosite etmek ve artiküler diskin beslenmesine katkı sağlamaktır (2).

Artiküler Disk: Artiküler disk yoğun fibröz bağ dokusundan oluşan,

kanlanması ve sinir invazyonu olmayan bir yapıdır (3). Lateralden bakıldığında disk morfolojik olarak önde kalın olan anterior band (AB) ortada ince olan orta alan (intermediate zone) (IZ) ve arkada en kalın olan posterior banddan (PB) oluşur. Önden arkaya kalınlık oranı 2:1:3' tür. Diskin en kalın kısmı PB'dir. PB ve IZ lateral doğru incelik. Diskin en ince kısmı IZ'nin lateralidir (yaklaşık0.4mm). AB mediolateral yönde her yerde eşit kalınlıktadır.

Retrodiskal Dokular: Artiküler disk posterior bandı uzanarak iyi innerve olan ve iyi kanlanan retrodiskal dokulara bağlanır. Anatomik olarak "bilaminer alan" olarak isimlendirilir (superior ve inferior retrodiskal lamina). Bu alan sinoviyal sıvı üretiminden de sorumludur. Superior lamina elastik liflerden oluşur ve aşırı translasyon hareketlerinde artiküler disk deplasmanını engeller (4).

Ligamentler: TME ligamentleri kondil ve disk hareketlerini kısıtlayan kollajenden zengin dokulardır. Kollateral, kapsüller ve temporomandibular ligament fonksiyonel ligamentlerdir. Eklem ana anatomik bileşenleri olarak görev yaparlar. sfenomandibular ve stylomandibular ligament ise yardımcı ligamentlerdir. Eklemlerden belirli bir mesafede kemik yapılarına bağlı olsalar da, mandibular hareket üzerinde pasif kısıtlamalar olarak hizmet ederler (5).

Vasküler Yapı Ve İnnervasyon: TME'nin beslenmesi daha çok superficiyal temporal ve maksillar arterlerin dallarıyla sağlanır. İnnervasyonu ise ağırlıklı olarak aurikülotemporal sinirin dallarıyla sağlanır. Bunun yanında masseterik ve posterior derin temporal sinirler de TME invazyonuna katkı sağlar (1).

TME Kasları (Çiğneme Kasları): Temporomandibular eklemle ilişkili tamamı bilateral olan 12 tane kas bulunmaktadır. TME'ye bağlanan her kas TME hareketlerine bir şekilde etki eder ancak sadece 4 büyük kas çiğneme kası olarak değerlendirilir (1). Mandibulanın hareketlerine etki eden kaslar anatomik yerlerine göre 2 grupta incelenir. Birinci grup mandibula ramusu ve kondil başına tutunan supramandibular kas grubudur. Bu grup içinde temporal, masseter, lateral pterigoid ve medial pterigoid kaslar bulunur. Bu grup kaslar daha çok elevasyon hareketine katkı sağlar. Sadece lateral pterigoid kas mandibulada depresyon hareketi sağlar. İkinci grup ise mandibulanın korpusu ve simfizinden hyoid kemiğe uzanan inframandibular gruptur. Bu grup kaslar mandibulda depresyon hareketine katkı sağlar. İframandibular grup 4 adet supra-hyoid kastan (digastric, geniyo-hyoid, mylohyoid, staylohyoid) ve 4 adet infra-hyoid kastan (sternohyoid, omohyoid, sternotiroid, tirohyoid) meydana gelir (6).

TME'nin Biyomekaniği: Mandibula hareketinde yer alan dört ayrı eklem ilişkisi, mandibulanın kompleks serbest hareketleri mümkün kılar. Alt ve üst eklemler bilateral olarak iki tür hareketi mümkün kılar: rotasyon ve translasyon. Kondil ve diskten oluşan alt eklemler, menteşe benzeri bir hareket olan rotasyondan sorumludur. Dönme merkezi, her iki kondilden de geçen

yatay bir eksen boyunca kabul edilir. Mandibula'nın simetrik veya asimetrik tüm hareketleri kondil, disk ve artiküler eminensin yakın temasını içerir. Kasların bilateral simetrik etkisinin sonucu olarak saf açma, kapama, protrüzyon ve geri çekilme hareketleri mümkündür. Çiğneme görülenler gibi asimetrik hareketler, kasların tek taraflı hareketleriyle, her iki taraftaki eklemlerin içinde farklı miktarlarda translasyon ve rotasyon ile mümkün hale getirilmiştir. Kondil ve diskin fossa içerisindeki pozisyonu ile kondil, disk ve emülsiyon arasındaki sürekli temas, özellikle de supramandibular grubun çiğneme kaslarının sürekli aktivitesi ile korunur. TME ile ilişkili ligamentler eklemi hareket ettirmez. Kasların hareketleriyle uzatılabilmelerine rağmen, gerilmezler (yani, onları otomatik olarak dinlenme pozisyonuna geri döndüren elastik bir geri tepme yoktur). Bunun yerine bağların rolü, aşırı hareket aralıklarında pasif hareket kısıtlamasıdır. Normal işlev sırasında, konuşma ve çiğneme için gerekli olan serbest hareket aralığına izin vererek, eş zamanlı olarak rotasyonel ve translasyonel hareketler meydana gelir (3,4).

2. TME'nin Patolojisi

Temporomandibular eklem disfonksiyonu (TMED) toplumda yaygın görülen bir hastalıktır. Bir çok çalışma TME kaynaklı ağrıların toplumdaki prevalansının %5'e yakın olduğunu göstermektedir. Yaklaşık olarak toplumun % 2'si TME ile ilgili semptomlar sebebiyle tedaviye ihtiyaç duyar (7,8). Güncel literatürde TMED prevalansı %5 ile %12 arasındadır. Jain ve ark. (2018) yaptığı çalışmada ortodontik tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda bu oranın çok daha yüksek olduğu görülmektedir (9). Bilgiç ve ark. (2017) maloklüzyonu olan çocuklarda bu oranı %25 olarak tespit etmişlerdir (10). Sena ve ark. (2013) yaptıkları review çalışmasında TMED prevalansının %18-68 arasında olduğunu belirtmişlerdir. Bu kadar farklı sonuçların gözlenmesindeki öncelikli sebep ölçüm metodundaki farklılıklar ve seçilen hasta gruplarının farklılıklarıdır. Buna rağmen yıllar içinde TMED prevalansının arttığını söyleyebiliriz (11). TMED kaslar hiperfonksiyon, parafonksiyon ve primer ya da sekonder dejeneratif değişikliklerden kaynaklı oluşabilir. Bununla birlikte, bilimsel çalışmalarda TMED'ye yol açan hiçbir faktörün açık bir şekilde ifade edilemediğine dikkat çekmek önemlidir (12).

Non-Artiküler TME Bozuklukları: Eklem dışı TME bozuklukları en sık çiğneme kası disfonksiyonu olarak kendini gösterir. Tüm TMED'lerin yaklaşık yarısı veya daha fazlası miyalji formlarıdır (13,14). Bu başlık altında değerlendirilebilecek hastalıklar akut kas krampları, spazmlar, miyofasial ağrı ve disfonksiyon (MPD), fibromiyalji ve nadirde olsa miyotonik distrofi ve miyositis ossifikansdır. Bu gibi kas kaynaklı hastalıkların dışında büyüme bozukluklarında bu grupta sınıflandırılır. MPD sıklıkla masseter ve temporal kas spazmlarından kaynaklanır (15). Bruksizm ve çene gıcırdatması gibi parafonksiyon hareketleri MPD'nin en önemli sebepleridir. Literatürde MPD için çeşitli tedavi yaklaşımları belirtilmiştir bunlar; oklusal düzenleme, oklusal split, nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı, kas gevşeticiler ve fizik tedavidir. Bu tedavi yöntemleri tek başına kullanılabileceği gibi kombine olarak kullanılabilir. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da

okluzal split tedavisinin ağız açıklığında kısıtlılığı bulunana hastalarda etkili olduğu ayrıca TMED hastalarında ağrı semptomunun azalmasında da etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat osteoartrit hastalarında ağrı kontrolünde etkisiz bulunmuş.

Fibromiyalji, uykusuzluk, lokalizasyonu belli olmayan generalize eklem ağrısı ve diğer organ somatizasyonu olan sistemik bir hastalıktır. Fibromiyalji sıklıkla MPD'den ayırt etmek zordur ve benzer şekilde tedavi edilir. Yaşlı popülasyonda ve kadınlarda daha sık görülür. Tedaviye MPD'ye göre daha zayıf yanıt verir (16,17). Miyotonik distrofi ve miyositis ossificans ise TME fonksiyonlarında azalmaya sebep olabilen, nadir görülen hastalıklardır (18).

Artiküler TME Bozuklukları: Artiküler TME bozukluklarını non-inflamatuvar, inflamatuvar, büyüme bozuklukları, neoplazmalar, diffüz bağ dokusu bozuklukları ve çeşitli artiküler bozukluklar olmak üzere 6 başlıkta inceleyebiliriz (19).

Non-inflamatuvar artiküler bozukluklardan en yaygın olan osteoartrittir. Osteoartrit, kondromalazi (kıkırdağın yumuşaması), geçici veya kalıcı disk yer değiştirmesi, kemik ve kıkırdağ içindeki dejeneratif değişiklikler, fibrozis veya yukarıdaki herhangi bir kombinasyon ile kendini gösterebilir. Ayrıca travma, enfeksiyon, daha önce geçirilmiş cerrahi müdahale, avasküler nekroz, eklem kıkırdağında oluşan yapısal bozukluklar ve gut gibi sebeplerle de non-inflamatuvar artiküler bozukluklar oluşabilir. İnflamatuvar artropatilerin primer sebepleri romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, travmatik artrit, psöriatik artrit (sedefe bağlı artrit) ve enfeksiyöz nedenlerden kaynaklanan artritir. Ayrıca sinovitis, kapsülitis, travmatik artrit ve gut gibi akut iltihaplı kristal kaynaklı artrit kaynaklı olarak da oluşabilir.

Geçtiğimiz on yıl, TME'nin artiküler bozukluklarının (esas olarak iç düzensizliği) nedenlerine ve tedavilerine yeni bir ışık tutmuştur. Disk pozisyonu ve disk bütünlüğünün değerlendirmesi geleneksel olarak tanı ve cerrahi tedavinin temel dayanağı olmuştur. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda semptomatik eklemlerdeki sinoviyal hücrelerin, kondrositlerin ve inflamatuvar hücrelerin fizyolojik aktivitesi patogeneze ile ilişkilendirilmiştir (20,21,22,23,24). Odaklanmadaki bu temel değişim, primer tedavi yaklaşımını değiştirmiştir. TME'nin fonksiyonel anatomisini restore etmeyi amaçlayan açık eklem cerrahisinden, adezyonların ve intrakapsüler lavajın parçalanmasına yönelik daha az invaziv teknikler tercih edilmeye başlanmıştır (20).

TME'nin internal bozukluklarının tedavisi tipik olarak cerrahi olmayan tedavi modelleriyle başlar. Isırma plakları, diyet modifikasyonları, NSAİİ kullanımı, kas gevşeticiler, ısı veya buz uygulamaları ve fizik tedavi etkili bulunmuştur. Son yıllarda TME hastalıklarının tedavilerinde daha az invaziv yöntemler olan artrosentez ve artroskopi ön plana çıkmaktadır. Ancak açık eklem cerrahisi endikasyonu doğru olduğunda ağır dejeneratif hastalıklarda başarılı tedavi seçeneğidir. Artrosentez ve TME artroskopisi minimal invaziv olmalarıyla diğer cerrahi müdahalelerden ayrılmaktadırlar. Hem ağrı kontrolünde hem de mandibula fonksiyonundaki kısıtlılıklarda kullanılabilirler. Ağrı, fonksiyon kısıtlılığı ve eklemden efüzyonla seyreden dejeneratif mandibula kilitlenmeleri

ve ani başlayan sıkışmış disk fenomeninde etkili tedavi yöntemleri oldukları bilinmektedir.

Cerrahi müdahaleler ise cerrahi olmayan tedavinin başarısızlığından sonra kullanılabilir. TMED tedavisinde çeşitli cerrahi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Açık artrotomi endikasyonları eklem ankilozu, kondiller rezorpsiyon veya büyüme bozukluklarına bağlı rekonstriksiyon durumları, daha önce geçirilmiş cerrahi hikayesi, neoplazma, yabancı madde çıkarılması ve travma olarak sıralanabilir.

TME Disk Deplasmanları: İnternal derangement (eklem içi düzensizlik) belirti vermeyen bireylerde de görülebilen TME'nin inflamatuvar olmayan ve en sık görülen patolojisidir. "Derangement" büyük ölçüde artiküler diskin fonksiyonunu da içeren TME'nin normal hareketi yolundaki değişikliğini kastetmektedir. Bu değişiklikler eklem dokularının yapısı ve niteliği aynı kaldığı için dejenerasyondan farklıdır, ve disk düzensizlikleri olarak da adlandırılmaktadır (25). Kondil ve disk kompleksinin en sık görülen etkeni travmadır. Kafa bölgesine darbe alınması, kronik kas hiperaktivitesi ve ortopedik dengesizlikle ilişkili travmalar olabilir. Disk deplasmanları 2 grupta incelenebilir.

1.Redüksiyonlu Disk Deplasmanı: Eklem diskinin posteriyor bandı, ağız kapalı haldeyken tüm sagittal kesitlerde, kondil başının anteriorunda konumlanmaktadır. Ağız maksimum açıldığında anteriorunda konumlanan disk, posteriyorunu atlayan kondille normal anatomideki ilişkiye gelmektedir. Yani ağız açılınca disk ve kondil arasında ilişki yeniden sağlanmaktadır. Ağız açarken ve kapatırken kliking adı verilen sesler duyulabilir. Kondil ağız kapalı durumdayken diskin posteriyorunda olduğundan, ağız açılırken kondil ve disk normal olmayan bir hareketle öne doğru gider ve bu hareketle kliking oluşur. Ağız kapanırken disk yine anteriora konumlanmış deplasmanlı haline döner ve burada bazen ikinci bir kliking sesi duyulur. Buna da resiprokal klik adı verilir. Hasta ağız açtığını açarken mandibula etkilenen tarafa doğru kayar ve daha sonra tekrar normal pozisyonuna döner (26).

2.Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı: Ağızın açık yada kapalı olmasına bağlı olmadan disk ve kondil arasındaki uyum bozuktur ve disk kondil başının anteriorund ayar alır. Redüksiyonlu disk deplasmanından farklı olarak retrodiskal laminanın elastikiyeti bozulmuştur ve ağız açılırken disk anatomic ilişkiye geçemez. Etiyolojisinde genellikle önceden varolan redüksiyonlu disk deplasmanı vardır. Ağız açıklığı azalmıştır. Ağrı, her zaman olmasa da vardır ve hastadan çenelerde kilitlenme şikayeti olduğu ve bu şikayetlerin kilitlenmeden önce kliking sesinin var olduğu anamnezde öğrenilebilir. Ağız açıklığında kısıtlılık görülebilir. Ağız açılırken mandibula etkilenen tarafa kayar (26).

TME Enfeksiyonları: TME enfeksiyonu nadir görülen bir durumdur ve tespit edildiğinde hemen müdahale edilmelidir. Çünkü kalıcı dejeneratif değişikliklere yol açabilir ve oldukça ağrılı seyredir. Bu hastalarda genel

olarak eklem sıvısındaki artışa bağlı olarak ipsilateral(aynı) tarafta posteriyor açık kapanış görülür ve hastaların postürü kontralateral(karşı) tarafa doğru eğilmiş olur (27). Enfekte eklemde yüzeyinde sıcaklık ve fluktuasyon görülebilir. Bakteriyel yayılım daha çok hematogenöz yolla olur. Ancak maksiller posteriyor dişlerden kaynaklı bir enfeksiyonunda TME'yi etkileyebileceği rapor edilmiştir. Bir başka enfeksiyon yolu ise direk travmadır. Yetişkinlerde meydana gelen enfeksiyöz artritlerin %60'ı Naiseria Gonorrhoeae kaynaklıdır. Markowitz ve Gerry (1950), gonokokal artritli hastalarda TME tutulum oranını% 3 olarak bildirmişlerdir (28). 2 yaşından küçük çocuklarda akut enfeksiyöz artritlerin % 50'si Haemophilus Influenzae kaynaklıdır. Septik artrit oral antibiyotiklerle etkin tedavisi iyi bir şekilde yapılmamaktadır, bu nedenle başlangıçta antibiyotiklerin parenteral uygulaması kullanılmalıdır. Seçenekler her 6 saatte bir ampicilin ve sulbaktam 3 g intravenöz (IV) veya penisilin alerjisi olan hastalarda her 6 saatte bir klindamisin 600 mg IV içerir. Hastanede yatmamış hastalarda gram negatif enfeksiyon için Üçüncü kuşak sefalosporin, günde 6 ila 12 g IV sefotaksim, kullanılabilir. Dört dozda Tobramisin 3 mg / kg / gün, hastanede ya da immün sistemi baskılanmış hastalarda gelişen enfeksiyonlarda Pseudomonas aeruginosa'nın varlığını tedavi etmek için düşünülmelidir. 30 günlük antibiyotik dozu tercih edilmelidir (29).

Antibiyotik tedavisinin yanında TME lavajı da faydalıdır. Eklem içi sıvının boşaltılması sonucu bakteri yoğunluğunu, enflamasyon ürünleri azaltır ve semptomlarda hafifleme sağlanır. TME enfeksiyonunun çözülmesi ardından eklemdeki hareket kabiliyetini arttırmak ve rekürrent enfeksiyonu önlemek için bir tedavi yöntemi belirlenmelidir. Enfeksiyon belirtilerinin geçmesinin ardından 1 ay sonunda çene hareketleri hala kısıtlıysa ekstra kapsüller etkenleri elemine ettikten sonra artroskopik teknikler uygulanabilir. Tüm eklem enfeksiyonları için rekürrens oranı %10.5 olarak belirtilmiştir (30).

Benign Tümörler: TME'nin en yaygın benign tümörleri kondiller hipertrofi ve osteomadır. İki durumda da kondil hacminde artış görülür. Mandibula hareketlerinde kontralateral tarafa doğru kayma meydana gelir. İpsilateral (aynı) tarafta da açık kapanış görülür. Büyümüş kondilden kaynaklı translasyon hareketi kısıtlanır bu da ağız açıklığını azaltır. Tedavisinde kondil başının total veya parsiyal rezeksiyonu düşünülmelidir. Artmış kondil hacmini azaltarak fonksiyonun sağlanması da gerekir.

Sinoviyal Tümörler: Sinovyal kondromatozis, TME sinoviyumun en sık bildirilen neoplazmidir. Bu neoplazmin görülme yaş ortalaması 47-50 arasında rapor edilmiştir (31). Bu yaş ortalaması, 20 ila 30 yaş grubunda daha sık bulunan diğer eklemlerin sinoviyal kondromatozisi ile uyumsuzdur. Preauriküler bölgenin ağrı ve şişmesi en sık görülen başlangıç belirtileridir (32). Bazı araştırmacılar cerrahi olarak tümörün total eksizyonunu önermişlerdir (33).

Malign Tümörler: TME maligniteleri çok nadirdir ve genellikle komşu yapıların primer lezyonlarının sonucudur. Kondile metastaz yapan en yaygın

lezyonlar meme, böbrek ve akciğerlerin adenokarsinomudur. İyi huylu tümörlerde olduğu gibi, TME'nin malign hastalığının erken belirtileri ağrı ve işlev bozukluğudur. TME'nin primer maligniteleri, kondiler kemik, disk, sinovya ve kıkırdaklı bağlantının intrinsik tümörleri olarak bildirilmiştir. Tedavisinde cerrahi eksizyon önerilir.

3. Temporomandibular Bozuklukların Cerrahi Olmayan Tedavileri

Çoğunluğu kadın ve yaşlılar olmak üzere popülasyonun %5'i TME rahatsızlıklarından şikayetçidir. TMED'in etyolojisinde travma, parafonksiyon, malokluzyon, eklem aşırı yüklenmesi, kronik non-ergonomik baş pozisyonu ve psikolojik etkenler bulunur. TME hastalarının %10 ile %20'si psikolojik bir rahatsızlıktan da şikayetçidir (34). TME hastalığı teşhis edildiğinde ilk hedef ağrıyı azaltıp fonksiyonu sağlamaktır. Bu amaçlara ulaşmada cerrahi olmayan tedavilerin etkinliğinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Yaklaşık olarak TMED hastalarının %74 ile %85'i cerrahi olmayan tedaviler sonucu tatmin edici bir iyileşme sergilerler (35).

Diyet: Yumuşak diyet TME hastalarında önemli bir tedavi yöntemidir. Eklem üzerine aşırı yüklenmeyi önler ve kaslar hiperaktiviteyi engeller.

Farmakoterapi: İlaçlar sıklıkla TMED'e bağlı semptomların azaltılmasında tercih edilir. Ancak ilaçlar hiçbir zaman tek başına tam bir tedavi sağlamaz. Genel anlayış ilaçların sınırlı bir süre için (genelde 3 hafta tercih edilir) düzenli aralıklarla kullanılması yönündedir. TMED tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar analjezikler, anti-inflamatuar ajanlar, aksiyolitik ajanlar, anti depresanlar, kas gevşeticiler, anti-histamin ajanlar ve anestezi ajanlarıdır. Akut ağrı kontrolünde analjezikler, kortikosteroidler ve anksiyolitikler etkilidir. Kronik ağrılarda ise anti-inflamatuar ve anti-depresanlar tercih edilir.

Analjezikler: Analjezik ajanlar opioid ve non-opioid olmak üzere 2 gruba ayrılır. Non-opioid analjezikler ağrı kontrolünde etkilidirler ayrıca anti-inflamatuar etkilerinden de yararlanır. Opioid analjezikler sadece şiddetli ağrı vakalarında kısa süreli tercih edilirler merkezi sinir sistemine etki ederek analjezi ve sedasyon oluştururlar. Yüksek derecede bağımlılık riski vardır.

Anti-İnflamatuar İlaçlar: NSAİ ilaçlar TMED tedavisinde hem anti-inflamatuar etki hem de analjezik etkileriyle oldukça etkili ilaçlardır. Sinovitis, myositis, kapsülitis, semptomatik disk deplasmanları ve osteoartritte kullanılabilirler (36). İnflamasyonun hafiflemesine yardımcı olarak ağrı kontrolü sağlarlar. Potansiyel yan etkileri ise gastrik irritasyon, alerji, karaciğer disfonksiyonudur.

NSAI ilaçlar kimyasal yapısına göre yedi gruba (salisilatlar, propiyonik asit, asetik asit, fenamik asit, pirazolon, oksikam, cox-2 inhibitörleri) ayrılır. Düşük gastrik irritasyon riski dolayısıyla ibuprofen, diclofenak ve naproksen en sık tercih edilen NSAİ ilaçlardır. Bazı çalışmalar COX-2 inhibitörlerinin TME internal bozukluklarında en etkili NSAİ olduğunu göstermiştir ancak COX-2 inhibitörlerinin kardiyak etkileri iyi değerlendirilmelidir aksi halde ciddi

kardiak rahatsızlıklara yol açabilir (37).

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler araşidonik asit yolunu 1. basamaktan inhibe ederek inflamatuvar mediatörlerin üretimini engeller ve ağrı kontrolü sağlar. Sistemik kortikosteroid kullanımı sadece kısa süreli (5-7 gün) olmalıdır. Uzun süreli kullanımında osteopöroz, diyabet, hipertansiyon, Cushing hastalığı riski vardır (38).

Anksiyolitikler: Anksiyolitik ilaçlar anksiyete, uykusuzluk ve kas hiper aktivitesine bağlı gelişen TME rahatsızlıklarının tedavisinde tercih edilebilir. Hastaların stres altındaki tepkilerini azaltır.

Anti-Depresanlar: Depresyon TMED etyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Yapılan bazı çalışmalar TMED hastalarının % 30'unun geçmişinde majör depresyon hikayesi olduğunu göstermektedir. Bir başka çalışmaya göre de kronik TMED hastalarının %76'ya yakını daha önce en az bir kere majör depresyon atağı geçirdiği belirtilmiştir (39). Ayrıca depresyonun TMED ile ilişkili ağrıların ve fonksiyon bozukluklarının algısında artışa sebep olduğu ve iyi bir tedavi süreci için depresyonla mücadelenin yararlı olduğu bilinmektedir (40).

Kas Gevşeticiler: Sistemik etkili kas gevşeticiler (cyclobenzaprine, methocarbamol, carisoprodol) hiper aktif kasların rahatlatılması için kullanılır. TMED hastalarında NSAI ilaçlarla kombine olarak reçete edilir. Hastalarda sedatif etki yapabilir. Özellikle akut miyofasiyal ağrılarda etkili olarak kullanılırlar.

Lokal Anestezikler: Lokal anestezikler daha çok diyagnostik sebeplerden dolayı kullanılır. Örneğin maksillar tuberositenin posteriyoruna yapılan bir anestezi lateral pterigoid kası uyuşturacağı için bu kasla ilgili bir ağrının teşhisinde etkili bir yöntemdir. Vasokonstriktörsüz lokal anestezi kullanılmalıdır çünkü vasokonstriktör maddeler kan akımını azaltarak kassal ağrının artmasına sebep olabilir (41).

Fizik Tedavi Yöntemleri: Fizik tedavi yöntemleri kaybedilen fonksiyonun kazanılmasında oldukça etkili yöntemlerdir. Hastaların evde uygulayabileceği yöntemler ve profesyoneller tarafından uygulanması gereken yöntemler vardır. Evde uygulanabilecek yöntemler; sıcak veya soğuk uygulamaları, çene açma egzersizleri, lateral çene egzersizleri, pasif çene hareketlerinin kontrolü gibi yöntemleri içerir.

Ofis şartlarında uygulanacak yöntemler ise ultrasonografi, hareket kapasitesini arttırmaya yönelik egzersizler, elektriksel stimülasyon tedavisi (TENS), tetik noktalarına enjeksiyon ve akupunkturdur. Yumuşak doku mobilizasyonu ve miyofasyal salınım teknikleri lokal dolaşımın artırılması, normal kas tonusunun düzeltilmesi ve miyofasiyal tetik noktalarının deaktive edilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Hasta daha iyi ağrı kontrolüne sahip olduğunda, terapist eklemleri gerektiği şekilde harekete geçirebilir ve bir dizi

hareket ve kas geliştirme programına başlayabilir. Özellikle akut redüksiyonsuz disk deplasmanında eklem hareketlendirilmesi önemlidir (42). Ancak Craane ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada redüksiyonsuz disk deplasmanı olan hastalarda fizik tedavinin kontrol grubuna göre anlamlı bir fark oluşturmadığını belirtmişlerdir (43).

Oklüzyon Aletleri İle Tedavi Yöntemleri: Okluzal ısırma plakları kişiye özel olan, daha çok sert akrilikten yapılan çıkarılabilen aletlerdir. 2 tipi vardır bunlar: Bilateral kontak sağlayıp sentrik ilişkide dişleri sabitleyen stabilizasyon (flat-plane) plakları ve mandibulanın anteriyora pozisyonlanmasını sağlayan anteriyor repozisyon plaklarıdır.

a. Stabilizasyon Plakları (Flat-Plane)

Bir çenedeki tüm dişleri içine alacak şekilde yapılan ve çiğneme kaslarında rahatlama eklemde stabilizasyon sağlayan brüksizme karşı dişleri koruyan plaklardır. Bunun dışında myalji, enflamasyon ve travma sonrası oluşabilecek retrodiskitis durumlarında da kullanılabilir (44). Sıklıkla artrosentez, artroskopi ve açık eklem cerrahisinden birkaç hafta sonrasında da tercih edilir. Plajın kantağı mutlaka bilateral olmalıdır ve kanin koruyucu olarak yapılmalıdır. Plakların kullanım süreleriyle ilgili farklı görüşler vardır. Sadece yemek yerken çıkarılmasını önerenler ve sadece akşam kullanılmasının yeterli olduğunu söyleyen araştırmalar vardır (45). Villalon ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada plakları 3 aylık periyotta her gün 16 saat boyunca kullandırmışlardır. Sonuç olarak myofasiyal ağrıların azaldığını bildirmişlerdir (46). Hasegawa ve ark (2017) sadece uyku süresince kullanılan okluzal splitlerde başarılı sonuçları göstermişlerdir (47).

b. Anterior Repozisyon Plakları: TME üzerindeki yükü azaltmak amacıyla mandibulayı anteriyorda konumlandırarak şekilde dizayn edilen plaklardır (48). Maksillaya adapte edilir ve okluziyon rampası sayesinde mandibulayı protrüzyona zorlar. Esas olarak disk düzensizliklerinde kullanılır. Madani ve ark (2011) yaptıkları çalışmada anteriyor repozisyon plaklarını farklı yöntemlerle karşılaştırmış ve daha etkili bulmuştur (49).

Ancak çok tercih edilmez çünkü mandibulanın anteriyorda konumlanması kalıcı okluziyon bozukluklarına sebep olabilir (50).

Nosiseptif Trigeminal İnhibisyon Plakları (NTI- tss): Nosiseptif trigeminal inhibisyon sistemi (NTI-tss), sadece iki maksiller veya mandibular santral kesici içeren son derece küçük boyutlara sahip prefabrike bir cihazdır. Ayarlanması için, atel ile birlikte kutuda sağlanan termoplastik malzeme sıcak suda eritilir, atelin içbükey bölgesine doldurulur ve alt veya üst kesici dişlere uyarlanır. Malzeme tekrar yeniden polimerize olur, sertleşir, ön dişlere uyar ve köpek ve molar dişler ile temastan kaçınır (51). Bu atel, dişleri aşırı güçlerden koruyan çene açıklığı refleksini tetiklemek için geliştirilmiştir.

Haziran 2001'de FDA, aşağıdaki belirtiler için NTI-tss kullanımını onaylamıştır:

1 Trigeminal olarak innerve olmuş kas aktivitesinin azalmasıyla,

semptomlarını ve semptomlarını azaltarak, migren ile ilişkili gerilim tipi baş ağrılarının yanı sıra, tıbbi olarak teşhis edilmiş migren ağrısının profilaktik tedavisinde,

2 Trigeminal olarak innerve olmuş kas aktivitesinin azaltılması yoluyla bruksizm ve TME sendromunun önlenmesinde kullanılmaktadır.

Düşük Seviyeli Lazer Terapisi (LLLT): Cerrahi olmayan yöntemler arasında, düşük seviyeli lazer tedavisi (LLLT), kolay uygulama, kısa tedavi süresi ve az sayıda kontraendikasyonu bulunması nedeniyle son zamanlarda gündeme getirilmiştir. LLLT'nin etkinliğini değerlendirmek için birçok prospektif klinik çalışma yapılmıştır. Ancak, sonuçlar tartışmalı olmuştur. Bazı araştırmacılar düşük seviyeli lazer tedavisinin pleseboya göre başarılı bulurken (51,52,53), bazı araştırmacılar da etkisiz bulmuştur (54,55). LLLT farklı dalga boylarında ve sürelerde uygulanabilir.

4. Kaynaklar

- 1) DuBrul, EL. Sicher's oral anatomy. 7th ed. St. Louis (MO): C.V. Mosby; 1980. p. 146–61, 174–209.
- 2) Albright JA, Brand RA. The scientific basis of orthopedics. 2nd ed. Norwalk (CT): Appleton and Lange; 1987. p. 373–86. ^[1]_[SEP]
- 3) Bell WE. Temporomandibular disorders: classification, diagnosis and management. 2nd ed. Chicago (IL): Yearbook Medical Publishers; 1986. p. 16–62. ^[1]_[SEP]
- 4) Okeson JP. Management of temporomandibular disorders and occlusions. 2nd ed. St. Louis (MO): C.V. Mosby; 1989. p. 3–26. ^[1]_[SEP]
- 5) Rayne J. Functional anatomy of the temporomandibular joint. Br J Oral Maxillofac Surg 1987;25:92–9. ^[1]_[SEP]
- 6) Blackwood HJJ. Pathology of the temporomandibular joint. J Am Dent Assoc 1969; 79:118. ^[1]_[SEP]
- 7) Goulet JP, Lavigne GJ, Lund JP. Jaw pain prevalence among French speaking Canadians in Quebec and related symptoms of temporomandibular disorders. J Dent Res 1995; 74:1738–44. ^[1]_[SEP]
- 8) DeKanter R, Kayser A, Battistuzzi P, et al. Demand and need for treatment of craniomandibular dysfunction in the Dutch adult population. J Dent Res 1992; 71:1607–12.
- 9) Jain s, Course S, Jain D. Prevalence and Severity of Temporomandibular Disorders among the Orthodontic Patients Using Fonseca's Questionnaire. Contemporary Clinical Dentistry 2018;9(1):31-34
- 10) Bilgiç F, Gelgör İ E. Prevalence of Temporomandibular Dysfunction and its Association with Malocclusion in Children: An Epidemiologic Study. The Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 2017;41(2):161-165
- 11) Fernandes de Sena M, Mesquita K, Santos F. Prevalence of temporomandibular dysfunction in children and adolescents. Rev Paul Pediatr 2013;31(4):538-45

12) DeBont L, Dijkgraaf L, Stegenga B. Epidemiology and natural progression of articular temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:72–6.

13) Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache* 2014;28:6–27.

14) Marbach JJ, Lipton JA. Treatment of patients with temporomandibular joint and other facial pain by otolaryngologists. *Arch Otolaryngol* 1982;108:102–7.

15) List T, Dworkin SF, Harrison R, Huggins K. Research diagnostic criteria/temporomandibular disorders: comparing Swedish and U.S. clinics [abstract]. *J Dent Res* 1996;75(special issue):352.

16) Laskin DM. Diagnosis and etiology of myofascial pain and dysfunction. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1995;7:73–8.

17) Demitrack M. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia dilemmas in diagnosis and clinical management. *Psychiatr Clin North Am* 1998;21:671–92.

18) Kiliardis S, Katsaros C. The effects of myotonic dystrophy and Duchenne muscular dystrophy on the orofacial muscles and dentofacial morphology. *Acta Odontol Scand* 1998;56:369–74.

19) Wilkes CH. Internal derangement of the temporomandibular joint pathological variations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:469–77.

20) Dolwick MF. Intra-articular disc displacement Part I: its questionable role in temporomandibular joint pathology. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:1069–72.

21) Milam SB, Schmitz JP. Molecular biology of temporomandibular joint disorders: proposed mechanisms of disease. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:1448–54.

22) Kubota E, Kubota T, Matsumoto J, et al. Synovial fluid cytokines and proteases as markers of temporomandibular joint disease. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:192–8.

23) Murakami KI, Shibata T, Kubota E, Maeda H. Intra-articular levels of prostaglandin E2, hyaluronic acid, and chondroitin-4 and -6 sulfates in the temporomandibular joint synovial fluid of patients with internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:199–203.

24) Israel HA, Diamond BE, Said-Nejad F, Ratcliffe A. Correlation between arthroscopic diagnosis of osteoarthritis and synovitis of the human temporomandibular joint and keratin sulfate levels in the synovial fluid. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:210–7.

25) Molinari F, Manicone PF, Raffaelli L, Raffaelli R, Pirroni T, Bonomo L. Temporomandibular joint soft-tissue pathology, I: Disc abnormalities. *Semin Ultrasound CT MR*. 28: 192-204, 2007.

26) Aksoy S, Orhan K. Temporomandibular eklemin disk deplasmanları. *GÜ Diş Hek Fak Derg*.27(1): 65-73, 2010

27) Bounds GA, Hopkins R, Sugar A. Septic arthritis of the temporomandibular joint: a problematic diagnosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987;25:61–7.

28) Markowitz HA, Gerry RG. Temporomandibular joint disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1950;3:75–9.

- 29) Simpson ML. Septic arthritis in adults. In: Gustilo RB, Gruminger RP, Tsukayama DT, editors. Orthopedic infection. Philadelphia (PA): WB Saunders; 1900. p. 286.
- 30) Copeland M, Douglas B. Ganglions of the temporomandibular joint. *Plast Reconstr Surg* 1988;69:775–6.
- 31) Lustman J, Zelster R. Synovial chondromatosis of the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989;18:90–4. ^[1]_[SEP]
- 32) Hartman GL, Robertson GR, Sugg WE, et al. Metastatic carcinoma of the mandibular condyle. *J Oral Surg* 1973;31:716–9.
- 33) Sink J, Bell B, Mesa H. Synovial chondromatosis of the temporomandibular joint: clinical, cytologic, histologic, radiologic, therapeutic aspects, and differential diagnosis of an uncommon lesion. *Oral and maxillofacial pathology*: 2014;117(3): 269-274. ^[1]_[SEP]
- 34) DeBont LGM, Kijkgraaf LC, Stegenga B. Epidemiology and natural progression of articular temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod* 1997;83:72–6. ^[1]_[SEP]
- 35) Green CS, Laskin DM. Long term evaluation of treatment for myofascial pain dysfunction syndrome: a comparative analysis. *J Am Dent Assoc* 1983; 7:235–8. ^[1]_[SEP]
- 36) Syrop S. Pharmacologic management of myofascial pain and dysfunction. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1995;7:87–97. ^[1]_[SEP]
- 37) Yoshida H, Fukumura S, Fujita M, et al. The expression of cyclo oxygenase-2 in human temporomandibular joint samples: an immunohistochemical study. *J Oral Rehabil* 2002; 29:1146–52. ^[1]_[SEP]
- 38) Streeten DHP. Corticosteroid therapy, complication and therapeutic indication. *JAMA* 1975;232:1046–59. ^[1]_[SEP]
- 39) Kinney RK, Gatchel RJ, Ellis E, et al. Major psychological disorders in TMD patients: impactions for successful management. *J Am Dent Assoc* 1992;123:49–54.
- 40) Velly AM, Look JO, Carlson C, et al. The effect of catastrophizing and depression on chronic pain – a prospective cohort study of temporomandibular muscle and joint pain disorders. *PAIN* 2011 ;152: 2377–2383
- 41) Guarda NL, Tito R, Beltrame A. Treatment of temporomandibular joint closed lock using intra-articular injection of mepivacaine with immediate resolution durable in time (six month follow-up) [Italian]. *Minerva Stomatol* 2002;51(1–2):21–8.
- 42) Andersson L, Kahnberg KE, Pogrel MA. Essentials of Oral and Maxillofacial Surgery (2014);351-352
- 43) Craane B, Dijkstra P.U, Stappaerts K, De Laat A. randomized controlled trial on Physical therapy for tMJ closed lock. *J Dent Res* 2012; 91(4):364-369.
- 44) Clark GT. A critical evaluation of orthopedic interocclusal appliance therapy: design, theory and overall effectiveness. *J Am Dent Assoc* 1984;108:359–64.
- 45) Okeson JP. Occlusal appliance therapy. In: Duncan LL, editor. Management of temporomandibular disorders and occlusion. 4th ed. Philadelphia (PA): Mosby Publish- ing; 1998. p. 474–502.
- 46) Villalon P, Arzola JF, Valvidia j, et al. The Occlusal Appliance Effect on Myofascial Pain. *j craniomandibular and sleep practice* 2013; 31(2):84-91

47) Hasegawa Y, Kakimoto N, Tomita S, et al. Clinical study of splint therapeutic efficacy for the relief of temporomandibular joint discomfort. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2017;45:1772-1777

48) Moloney F, Howard JA. Internal derangements of the temporomandibular joint. III. Anterior repositioning splint therapy. *Aust Dent J* 1986;31:30–9. [17]

49) Kai S, Kai H, Tabata O, et al. Long-term outcomes of nonsurgical treatment in nonreducing anteriorly displaced disk of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998;85:258–67.

50) Madani AS, Mirmortazavi A. Comparison of three treatment options for painful temporomandibular joint clicking. *J Oral Sci.* 2011;53(3):349-54.

51) Dalewski B, Chrusciel-Nogalska M, Fraczak B. Occlusal splint versus modified nociceptive trigeminal inhibition splint in bruxism therapy: a randomized, controlled trial using surface electromyography. *Aust Dent J.* 2015;60:445–454.

52) L. A. Ferreira, R. G. de Oliveira, J. P. Guimaraes, A. C. Carvalho, and M. V. De Paula, “Laser acupuncture in patients with temporomandibular dysfunction: a randomized controlled trial,” *Lasers in Medical Science*, vol. 28, no. 6, pp. 1549–1558, 2013.

53) I. Marini, M. R. Gatto, and G. A. Bonetti, “Effects of superpulsed low-level laser therapy on temporomandibular joint pain,” *Clinical Journal of Pain*, vol. 26, no. 7, pp. 611–616, 2010.

54) X. Wang, Z. Yang, W. Zhang, X. Yi, C. Liang, and X. Li, “Efficacy evaluation of low-level laser therapy on temporomandibular disorder,” *West China Journal of Stomatology*, vol. 29, no. 4, pp. 393–395, 2011.

55) Madani AS, Ahrari F, Nasiri F, Abtahi M, Tunér J. Low-level laser therapy for management of TMJ osteoarthritis. *Cranio.* 2014; 32(1):38-44.

CHAPTER 8

**Ototransplantasyon ve Reimplantasyon (Serap Keskin Tunç,
Yusuf Rodi Mızrak)**

Ototransplantasyon ve Reimplantasyon

Serap Keskin Tunç¹, Yusuf Rodi Mızrak²

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, E-mail: serapkeskin0165@hotmail.com

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, E-mail: dtrodimizrak@gmail.com

1. Ototransplantasyon

Diş transplantasyonu veya ototransplantasyon çekilen bir dişin aynı hastanın alveol kemiğinin başka bir bölgesinde hazırlanan boşluğuna nakledilmesi veya eklenmesi işlemidir¹. En eski diş transplantasyonu Mısırlılara dayanır. Kölelerden çekilen dişlerin, firavunların çekilen diş boşluklarına yerleştirildiği bilinmektedir². Modern anlamda ilk ototransplantasyon 1954 yılında M. L. Hale tarafından yapılmıştır.³

Sınıflandırma:

- 1-Konvansiyonel Transplantasyon
- 2-İntraalveoler transplantasyon
- 3-Maksathlı reimplantasyon (intentional)

Konvansiyonel Transplantasyon

Ağızdaki bir dişin çekilerek başka bir bölgeye implantasyonu ile sağlanır. Ağız içinde uygun donör diş varlığında uygulanabilir.⁴

İntraalveoler Transplantasyon

Dişin kendi soketinde cerrahi olarak yükseltilmesi işlemidir. Servikal alandaki derin çürükler, cerrahi ekstrüzyon için endikedir. Ortodontik tedaviye kıyasla daha kısa sürede gerçekleştirilir. Restoratif tedaviler, cerrahiden 3-5 ay sonra yapılabilir. Cerrahi ekstrüzyonun maliyeti ortodontik tedaviye göre daha azdır⁴.

Maksathlı (Intentional) Reimplantasyon

Endodontik orjinli lezyonlar için son tedavi seçeneğidir. Konvansiyonel kanal tedavisi ve apikal rezeksiyonun uygulanmadığı durumlarda endikedir. Diş çekilerek kök kanalları şekillendirilir doldurulur, apeks 3 mm kadar kesilerek diş sokete reimplante edilir⁴.

Ototransplantasyonun Avantajları

- Sabit veya hareketli proteze alternatiftir.
- Komşu dişlerin preparasyonundan kaçınılmış olunur.
- Diğer tedavi alternatiflerine (implant, sabit protez) kıyasla daha ekonomik bir tedavi modelidir.⁵

Ototransplantasyonun Dezavantajları

- Konvansiyonel diş çekiminden daha invaziv bir işlemdir.
- Tedavi sonuçlarını tahmin etmek güçtür.

- Kök rezorpsiyonu veya ataçman kaybı gibi bazı komplikasyonlar dişin kaybına neden olabilir.⁵

Başarı Koşulları

Ototransplantasyonun uzun dönem başarısı için hastanın medikal öyküsünde ciddi bir hastalık olmaması, yaşının genç olması, oral hijyeninin iyi olması önemlidir. Ayrıca alıcı alandaki kemik sağlıklı olmalı, yumuşak dokuda büyük inflamasyon olmamalı, alıcı alan meziyo-distal ve bukko-lingual olarak uygun boyutlarda olmalı ve donör dişin periodontal ligamentine zarar verilmeden çıkarılabilmesi mümkün olmalıdır. Donör dişin apeksinin kapanmadığı ve kök formasyonunun tamamlanmadığı durumlarda daha iyi pulpal iyileşme görülür.⁶

Cerrahi Teknik

Profilaktik antibiyotik transplantasyondan önce pulpal nekrozu önlemek için verilir ardından alıcı alandaki dişin çekimi yapılır. Donör diş çekimi atravmatik olmalı ve periodontal ligament fibroblastlarına zarar vermeden sağlanmalıdır. Donör diş çekildikten sonra boyutları ölçülür. Donör diş yuvası bol irigasyon yapılarak hazırlanır. Diş transplante edilir (Gerekirse periodontal pat uygulanabilir) ve oklüzyondan çıkartılır. İşlem bitince yarı rijid bir splintle splintlenir ve yumuşak doku nazikçe kapatılır. Ertesi gün kontrol muayenesi yapılır. Kök-kanal tedavisi 2 hafta sonra yapılabilir ve sonrasında splint çıkarılır. 1. 3. ve 6. aylarda sonrasında ise yıllık klinik ve radyografik kontrol muayeneleri yapılır. Çok rijid ve uzun süreli fiksasyon ankiloz ya da rezorpsiyona yol açar, 4 haftadan uzun fiksasyon tavsiye edilmez. Matürasyonu tamamlanmamış dişlerin transplantasyonunda, kök-kanal tedavisi genellikle gerekli değildir.⁶

2. Komplikasyonlar

Pulpa Vitalitesi

Reimplantasyon sonrası pulpa vitalitesini kaybedebilir. Pulpal nekroz, periapikal patoloji veya semptom varsa endodontik tedavi yapılmalıdır. Apeksi geniş ve açık dişlerde, pulpanın revaskülarizasyon ve reinnervasyon ihtimali daha yüksektir.⁷

Rezorpsiyon Ve Ankiloz

Eğer transplantasyon başarısız olduysa hem eksternal hem internal rezorpsiyon ve devamında ankiloz görülebilir. Sıklıkla donör dişin çekimi sırasında elevatörün değdiği yerlerde rezorpsiyonlar görülür. Bu yüzden en az zararlı donör diş çıkarılmalıdır.⁷

Ortodontik Tedavi

Eksternal ve internal rezorpsiyon varsa ankiloz varsa ortodontik kuvvet uygulanmaz. Eğer rezorpsiyon yoksa ve periyodontal ligament sağlıklıysa 2 yıl sonra ortodontik kuvvet uygulanabilir.

Periodontal Komplikasyonlar

Transplante edilen dişlerde cep oluşabilir ve normal periodontal tedavi ile tedavi edilmelidir. Transplante edilen dişin gingival ataçmanın korunması gerekir. Eğer ataçman yoksa gingival ya da periodontal hastalık ihtimali artacaktır.⁷

Estetikle İlgili Komplikasyonlar

Genelde ototransplantasyon yapılan dişlerde estetik ciddi bir problemdir. Reimplante edilen dişlerin devamlılığı sağlandıktan sonra ilgili dişin çeşitli restorasyon materyalleri ile restore edilmesi estetik beklentileri daha iyi karşılayacaktır. Örneğin süpernumere bir dişin, avulse olan ya da kaybedilen başka bir dişin yerine yerleştirilmesinden sonra fonksiyon ve estetik için restorasyonu tercih edilmektedir.

3. Reimplantasyon

Avulse dişlerde uzun dönem prognozu kesin olmamasına rağmen tavsiye edilen en uygun tedavi reimplantasyondur.

Dişin Avulse Olmasının Sebepleri

7-15 yaş arası çocuklarda düşmeye bağlı dental travma birinci sebeptir. Spor ve dövüş sporu yaralanmalarında dental travma özellikle 8-15 yaş arası erkeklerde yaygındır. Diğer nedenler nöbet geçiren hastalıklar ve travmatik endotrakeal intubasyondur.

Dişin devamlılığının sağlanmasında;

Pulpal iyileşme, periodontal ligament iyileşmesi, gingival iyileşme, dişin soket dışında kaldığı süre, dişin pozisyonu, kök tipi, kök gelişim seviyesi, bakteriyel kontaminasyon, hastanın yaşı, pulpa genişliği, dişin splintlenme şekli ve splintlenme süresi, kronun ve alveoler kırığın şekli, dişin lokasyonu etkilidir. Cinsiyet çok az ya da hiç etki etmez.⁸

i. Pulpal İyileşme

1.Pulpanın genişliği: Pulpa canlılığı ile pulpanın genişliği arasında önemli bir ilişki bulunmuştur

2.Soket dışında geçen süre: 45 dakikadan fazla dışarıda kalan dişlerin prognozu kötüdür. Avulse olan ve reimplante edilen (apeksi açık ya da yarı açık olan) ve hemen reimplante (%75) edilen dişlerde, geç reimplante (%31) edilen dişlere göre daha iyi pulpal iyileşme gözlenmiştir.

3.Taşıma solüsyonu: Reimplantasyon yapılmaya kadar geçen süre 5 dakikadan kısa ise kuru ya da nemli ortamda getirilmesi arasında fark yoktur. Tavsiye edilen taşımanın en kısa sürede ve ıslak ortamda yapılması gerektiğidir.

4.Hastanın yaşı: Andreasen'in çalışmasına göre 6-9 yaş arası çocuklardan daha büyük çocuklarda vitalite devamlılık oranının az olduğu gözlenmiştir (6 yaş %60, 9 yaş %10). Andreasen'e göre çalışmalar göstermiştir ki kök gelişimi tamamlanmış dişlerde reavskülarizasyon olmamaktadır. Pulpal devamlılık genç hastalarda daha fazladır.⁹

ii. Periodontal Ligament İyileşmesi

Periyodontal ligament (PDL) hücreleri ölürse kök yüzeyinde rezorpsiyonu olur. PDL hücrelerinin kaybının miktarı ve pulpal enfeksiyonun varlığı, rezorpsiyon tipini belirler.

4. Rezorpsiyon Tipleri

- *Replacement rezorpsiyonu
- *İnflamatuar rezorpsiyon
- *Yüzey (surface) rezorpsiyonu

i. Replacement Rezorpsiyonu

Kök dentini kemik ile yer değiştirir ve kemiğin dişe füzyonuna neden olur. PDL hücrelerinin çoğunun canlılığını yitirdiği durumlarda oluşur. Ankiloz durumunda gözlenir. Klinik olarak ankiloz, transplantasyondan 4 ay ile 1 yıl sonra gözlenebilir.¹⁰

ii. Yüzey Rezorpsiyonu

Göreceli olarak daha küçük ve geçici bir rezorpsiyondur. Başlangıçta oluşan rezorpsiyon, yeni ataçman oluşumu ile onarılır. Sement ve dentin yüzeyi ile sınırlıdır. Tamir prosesinin bir parçasıdır. Rezorbe olan alanda yeni sement oluşumu gerçekleşir. Replacement rezorpsiyonundan farklı olarak, erken yapılan kök-kanal tedavisi ile inflammatuar rezorpsiyon engellenebilir. Kanal tedavisinden sonra granülasyon dokusu PDL dokusu ile yer değiştirir.¹⁰

iii. İnflamatuar Rezorpsiyon:

Genellikle enfekte pulpanın tetiklediği, komşu inflammatuar dokunun neden olduğu rezorpsiyondur. Pulpal enfeksiyonu olan dişin transplante edilmesi durumunda oluşur. Dentin tübülleri boyunca ilerleyen bakteriler, kök yüzeyinde inflammatuar cevabı başlatırlar. Kök yüzeyinde radyolüsent görüntü veren granülasyon dokusu oluşur. Radyolüsent görüntü transplantasyondan 1-2 ay sonra gözlenir.¹⁰

5. Devital Dişlerin Reimplantasyonu

Ağız dışında çok kalan dişlerin kanalları ekstirpe edilir ve nekroze PDL temizlenir. %2-4'lik NaF solusyonunda 20 dk bekletilir sonra serum fizyolojik (SF) ile durularak kanal içi gutta percha ile doldurulur. Reimplantasyondan önce dişi geceleyin amoksilin solusyonunda (3gr 30 ml çözeltide) bekletilir. Reimplantasyon sırasında yumuşak dokular kürete edilir ve diş sokete yerleştirilir. Genç hastalarda rezorpsiyon veya ankiloz kaçınılmaz olduğu durumlarda bile, alveolar kemik devamlılığı için bu yöntem iyidir. Eğer avulse olan diş reimplante edilmezse kemikteki defekt daha büyük olur. Eğer reimplantasyon sonrası rezorbe olursa kalsiyum hidroksit ile doldurulur ve endodontik splint yapılır.¹¹

6. Florür

Avulse olan dişte nekroze olan PDL alanlarının temizlenmesi tavsiye edilir. Kök yüzeyinin zarar görmesi rezorpsiyona ya da ankiloza yol açar. Bu sebeple

1 saatten fazla dışarıda kalan dişler reimplantasyon öncesi 20 dk florürde bekletilmelidir.¹¹

7. Endodontik Tedavi

Andreasene göre matur dişler kemikte nekrotik pulpadan dolayı rezorpsiyon olursa 2-3 hafta içinde endodontik tedavi gerektirir. PDL iyileşmesi ve pulpal iyileşme için endodontik tedavi ertelenebilir. Eğer periapikal patoloji tespit edilirse kanal ekstirpe edilip kalsiyum hidroksit ile doldurulur. Apeksifikasyon için 3 ayda bir kalsiyum hidroksit yenilenir. Minimum 6 ila 24 ay sonra gutta percha ile doldurulur.⁷

8. Antibiyotikler

Reimplantasyon sonrası akut enfeksiyon görülebilir ve gerekli olduğunda antibiyotik verilmelidir. Reimplantasyon sonrası antibiyotik kullanımı periapikal enflamasyonu azaltmaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarında topikal doksisisiklin kullanımının kök yüzeyi pulpal lümen kontaminasyonunu azalttığını göstermişlerdir.¹²

9. Taşıma Solüsyonu

Histolojik çalışmalar (maymun ve insanda yapılanlar) sütün tükürüğe göre PDL fibroblast hücrelerinin canlılığı için daha iyi olduğunu göstermiştir. Pastörize sütün daha iyi olmasının nedeni bakteri kontaminasyonunun az ya da hiç olmasıdır.⁹

10. Splintleme

Reimplante edilen dişlerde PDL iyileşmesi için 1 haftalık splintleme yeterlidir. Uzun süreli ve rijid bir splintleme yapılmaz çünkü uzun süreli ve rijit splintler ankiloz ya da rezorpsiyon ihtimalini arttırır. Splintleme metodu asit-etch splint olmalıdır. Hem estetik hem de uygulama ya da çıkarma sırasında endodontik başarıyı etkilemez.¹¹

Avulse Dişlerde Tedavi Rehberi

1.Seçenek: Hasta dişini sokete kendisi koyar ve diş hekimine gider. Böyle bir durumda hekim avulse olmuş dişi splintler ve hastaya antibiyotik reçete eder. Ayrıca tetanos profilaksisi için hasta yönlendirilir.

2.Seçenek: Hasta dişini ağızda, sütte, tükürükte ya da serumda tutar ve diş hekimine gider. Eğer hasta tarafından reimplante edildiyse asit-etch ile splintlenir. Sıvı bir ortamda geldiyse serum fizyolojikle yıkanıp nazikçe sokete yerleştirilir. Eğer 1 saatten az süre kuru ortamda kaldıysa: hemen reimplante edilir ve splintlenir. Eğer 1 saatten uzun süre kuru ortamda kaldıysa 20 dk florürde bekletildikten sonra reimplante edilip splintlenir. Apeksi kapalıysa 1-2 hafta splintlenir sonra ekstirpe edilip kalsiyum hidroksit konur. Kanalların kalsiyum hidroksitle tedavisi 6-24 ay sürer. Her 2 ayda bir kontrol filmi alınır. Eğer hiçbir rezorpsiyonu yoksa kanallar temizlenip gutta percha ile doldurulur. Apeksi açık ise 1-2 hafta splintlenir ve sonra her 2 haftada 1 takip edilir. Eğer pulpa vitalse ve periapikal patoloji yoksa her 2-3 ayda bir takibi yapılır. Eğer pulpa devital ise ve periapikal patoloji varsa kanal ekstirpe edilir ve

apeksifikasyon için içine kalsiyum hidroksit konur. Hastaları uzun dönem takip etmek gerekir. 6-12 boyunca aralıklarla kontrol edilir. Bu hastalara antibiyotik reçete edilmelidir. Toprakla kontamine olmuşsa tetanos profilaksisi yapılmalıdır.¹³⁻¹⁴

11. Kaynaklar

- 1- Sailer HF, Pajarola GF. *Ağız Cerrahisi Atlası*. 2004
- 2-Cohen AS, Shen TC, Pogrel MA. Transplanting teeth successfully: autografts and allografts that work. *JADA* 1995; 126(4):481-5.
- 3-Hale ML. Autogenous transplants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1956; 9:76-83.
- 4-Tsukiboshi M. Autotransplantation of Teeth. 1st ed. Chiago: Quintessence Publishing; 2001. p.21-55.
- 5-Autotransplantation of teeth, Mitsuhiro Tsukiboshi, DDS, Amagun, Aichi, Japan,2001
- 6- Abubaker AO, Papadopoulos H, Giglio JA. Fonseca , Chapter 9 (2009)
- 7- Herrera H, Herrera H, Leonardo MR, de Paula e Silva FW, da Silva LA. Treatment of external inflammatory root resorption after autogenous tooth transplantation: case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(6):e51-4.
- 8- Flores MT, Andersson L, Andreasen JO, Bakland LK, Malmgren B, Barnett F, Bourguignon C, DiAngelis A, Hicks L, Sigurdsson A, Trope M, Tsukiboshi M, von Arx T. (2007). Guidelines for the management of traumatic dental injuries. II. Avulsion of permanent teeth. *Dent Traumatol*, 23(3):130-136.
- 9- Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, Andreasen FM. (1995). Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 2. Factors related to pulpal healing. *Endod Dent Traumatol*, 11(2):59-68.
- 10- Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, Andreasen FM. (1995). Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 4. Factors related to periodontal ligament healing. *Endod Dent Traumatol*, 11(2):76-89.
- 11- Akgün ÖM, Polat GG, Altun C. avulsion tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Cumhuriyet Üni Dış Hek Fak Der* 12(2): 2009
- 12- Yanpiset K, Trope M. Pulp revascularization of re- planted immature dog teeth after different treatment methods. *Endod Dent Traumatol* 2000;16(5):211 - 7
- 13- Saruhan N, Ertuş Ü, Kılınç A, Tepecik T. Autotransplantation: Review of the literature. *J Dent Fac. Atatürk Uni*. 11: 2015: 114-122
- 14- Clokie CM, Yau DM, Chano L. Autogenous tooth transplantation: an alternative to dental implant placement. *J Can Dent Assoc*. 2001; 67:92-6

CHAPTER 9

**Romatoid Artritin Moleküler Patogenezi (Sacide Pehlivan,
Ayşe Gaye Tomatir)**

Romatoid artritın moleküler patogenezi

Sacide Pehlivan¹, Ayşe Gaye Tomatır².

¹Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye.

²Tıbbi Biyoloji AD, Pamukkale Tıp Fakültesi, Denizli, Türkiye.

Romatoid artrit genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen kompleks sistemik otoimmün hastalıktır. Etiyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Birkaç mekanizma tek başına yada birlikte etiyolojide rol alabilir. Genetik olarak yatkın bireylerde bilinmeyen bir antijen immün yanıtı başlatabilir. HLA lokus genetik riskin yaklaşık %30'dan sorumludur. Son yıllarda MHC bölgesi içinde HLA geni dışında belirgin oranda genler çalışılmıştır. Hastalık ACPA(+) ve ACPA(-) olarak heterojen karakter göstermektedir. Çalışmaların çoğu ortak DNA varyantlarındaki GWAS çalışmalarından oluşur. Sigara içme ve periodontal hastalıklar gibi çevresel etmenler patojenetik yollarda suçlanmıştır. Hastalığın genetik ve çevresel altyapısının ortaya konması hastalığa yatkın bireylerin belirlenmesi ve önleyici ve tedavi edici yöntemlerin geliştirilmesinde önemli olduğuna inanmaktayız.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, patogenezi, gen varyant

Molecular pathogenesis of rheumatoid arthritis

Sacide Pehlivan¹, Ayşe Gaye Tomatır².

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

²Department of Medical Biology, Faculty of Medicine,
Pamukkale University, Denizli, Turkey.

Rheumatoid arthritis is a complex systematic autoimmune disease which is usually influenced by both genetic and environmental factors. The etiology of RA is still unknown. There are several mechanisms that play a role alone or collectively in the etiology of RA. An unknown antigen in genetically predisposed individual may initiate an immun response. HLA locus account nearly 30% of overall genetic risk. A considerable amount of non-HLA genes within MHC region is interpreted. The disease have a heterogenous character consist of ACPA(+) and ACPA(-) disease. Most studies comes from GWAS of common DNA variants. Also environmental factors as smoking and periodontal diseases are attributed in several pathogenetic pathways. We believe that highlighted the genetic and environmental background of disease might help who may predispose the disease and establish preventive and treatable methods properly.

Keywords: Rheumatoid arthritis, pathogenesis, gene variants

1. Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a progressive inflammatory autoimmune disease with articular and systemic effects. Its exact cause is unknown, but genetic and environmental factors are contributory. T cells, B cells and the orchestrated interaction of pro-inflammatory cytokines play key roles in the pathophysiology of RA.^[1,2] Differentiation of native T cells to Th17 cells results in the production of IL-17 – a potent cytokine that promotes synovitis. B cells further the pathogenic process through antigen presentation and autoantibody and cytokine production. Joint damage begins at the synovial membrane, where the influx and/or local activation of mononuclear cells and the formation of new blood vessels cause synovitis. The pannus, the osteoclast-rich portion of the synovial membrane, destroys bone, whereas the enzymes secreted by synoviocytes and chondrocytes degrade the cartilage. Antigen-activated CD4+ T cells amplify the immune response by stimulating other mononuclear cells, synovial fibroblasts, chondrocytes, and osteoclasts. The release of cytokines, particularly TNF- α , IL-6, and IL-1, causes synovial inflammation. In addition to their articular effects, pro-inflammatory cytokines promote the development of systemic effects, including the production of acute-phase proteins (e.g. CRP), anemia of a chronic disease, a cardiovascular disease, and osteoporosis and affect the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, resulting in fatigue and depression.^[2,3] RA is characterized by synovial inflammation and hyperplasia “swelling”, autoantibody production (rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody [ACPA]), cartilage and bone destruction “deformity”, and systemic features, including cardiovascular, pulmonary, psychological, and skeletal disorders.^[4,5] These clinical features pose critical mechanistic questions: What genetic–environmental interactions must occur to facilitate autoimmunity a priori, and why does this beget articular localization? Why does synovial inflammation perpetuate? What drives local destruction leading to joint dysfunction? Why does rheumatoid arthritis cause a systemic illness?

Rapid advances in genotyping technology, analytical methods, and the establishment of large cohorts for population genetic studies have resulted in a large new body of information about the genetic basis of human RA. Improved understanding of the root pathogenesis of the disease holds the promise of improved diagnostic and prognostic tools based upon this information.^[6] The aim of this chapter is to summarize the pathologic mechanisms of RA as suggested by the findings of genetic and functional studies on individual RA-associated genes, and the potential use of genetic information for therapy.

2. Epidemiology

RA can be seen anywhere in the world and in any population. Prevalence is in the range 0.5%-1%, with an apparent reduction from the north to the south and from urban to rural areas. The disease starts between the ages of 30 and 50 and is more frequent in women (3:1).^[2,7]

3. Etiology

RA is a complex and systematic autoimmune disease which is usually influenced by both genetic and environmental factors.^[8] The etiology of RA is still unknown. There are several mechanisms that play a role alone or collectively in the etiology of RA. The “Bermuda Triangle” of genetics, environment and autoimmunity is involved in the pathogenesis of RA.^[9] Environmental and genetic factors must be taken into account while specifying the risk factors for RA. Smoking and air pollution are determined as the only proved environmental factors that play a role in the etiology of RA.^[10-12] Etiologic factors play roles at different stages during the illness. It is possible that these factors are effective in at the premorbid stage, just as in the induction of synovitis. Non-genetic factors possibly bring out the starting pulse (arthritogenic) which triggers the formation of arthritis. In fact, genetic factors determine the final scenery of the illness. The illness can be limited by itself, chronic or erosive.^[13-14]

4. Genetics

RA is a multifactorial and heterogeneous disease with the contribution of both genetic (50-60%) and environmental factors.^[5] The illness can be seen in more than 1 person in the same family. Prevalence between monozygotic twins accounts for 15 to 20%. This ratio represents a ratio which is fourfold that of dizygotic twins. Consequently, the heritability of RA is estimated to be approximately 60%. Therefore, there is strong evidence regarding the existence of genetic factors that increase the susceptibility to RA.^[15](Figure 1). The Human Leukocyte Antigen (HLA) DR4 and dHLA DR1 are the main susceptible genes that cause rheumatoid arthritis. HLA DR4 gene is composed of at least 22 alleles. Among these RA- related alleles is the similar amino acid composition region. This region can be termed the common epitope and localized between the 67th and 74th amino acids of the DRB molecule. Today it is thought that this common epitope causes the genetic susceptibility to rheumatoid arthritis. In addition, there are some studies showing that people carrying these alleles have the illness more severely.^[15-17] There are several genetic factors that determine the risk for the formation of rheumatoid arthritis. Monozygotic twins have the risk for rheumatoid arthritis 12-65 times more than unrelated people. In fact, the risk is 2-17 times more in the dizygotic twins who share 50% of the genes. This difference refers to the genetic background in the development of rheumatoid arthritis. To date, HLA has been the best specified gene as a risk factor. HLA genes play a role in the presentation of antigens to the T cells in the immune system and the activation of these cells. Furthermore, they regulate the selection of non-mature T cells in the thymus. A genetic connection is found between HLA-DR and RA.^[2,13,14] At the same time, susceptibility genes (e.g. MIF, TNF, IL2A, PTPN22, IL23R, TRAF1, and CTLA-4), telomeres and non-coding RNA genes are important to the etiopathogenesis of RA.^[15,18-22](Figure 1)

Pathway analyses based on a single type of data such as microarray data or SNP data have successfully revealed some biology pathways associated with RA.^[8] However, Zhang et al. found that the pathway analysis based on a single type of data only provided limited understanding about the pathogenesis

of RA. They performed a pathway analysis by integrating genome-wide association studies (GWAS) and gene expression analysis to detect the RA-related pathways. The integrative analysis identified 28 pathways associated with RA. Of these pathways, 18 pathways were also found by both GWAS and the gene expression analysis and 7 pathways were novel RA-related pathways, such as B cell receptor signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, Fc gamma R-mediated phagocytosis. By comparing with pathway analyses using only one type of genomic data, we found that an integrative analysis could increase the power to identify the real associations and provide more stable and accurate results. We believe these results will contribute to performing future genetic studies on the pathogenesis of RA and may promote the development of new therapeutic strategies by targeting at these pathways. In addition, Yamamoto K. reported that the genetic configuration of RA as revealed through GWAS was described.^[23]

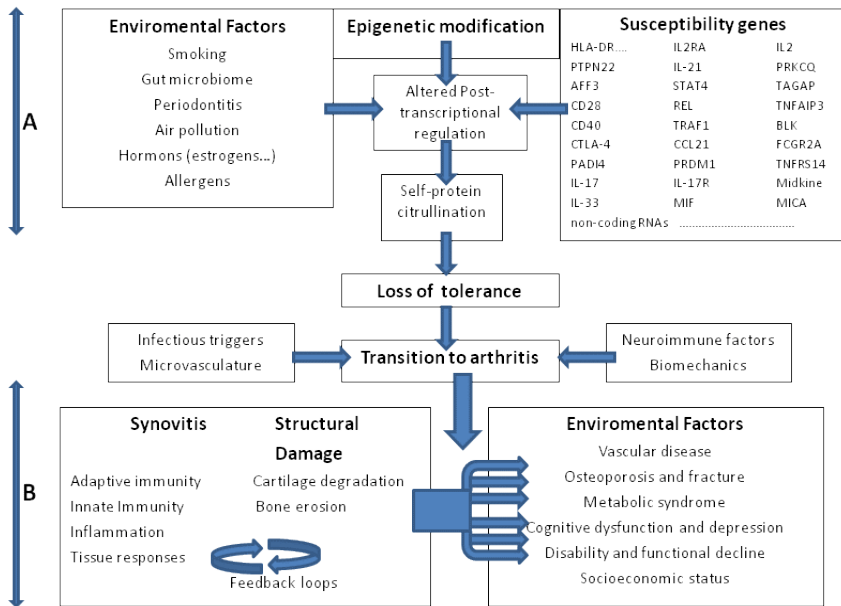


Figure 1. Multistep progression to the development of Rheumatoid Arthritis (A:Preacthritis phase, B:Clinical phase)

RA has a heterogeneous character, consisting of clinical subsets of anti-citrullinated protein antibody (ACPA)-positive and ACPA-negative diseases. Citrullination is the modification of arginine side chains catalyzed by peptidyl arginine deiminase (PAD) enzymes. The presence of these citrullinated proteins may alter the structure, antigenicity, and functions of proteins, and the antibody response plays a critical role in initiating an inflammatory response

in RA and other inflammatory diseases.^[24-26] Anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) can be detected years before the onset of disease and be highly specific for RA. Nearly 50 percent of the patients with undifferentiated polyarthritis develop RA within 18 months. Citrullinated fibrin and vimentin are antigens which are primarily accused of RA⁽²⁷⁾. The anti-CCP-positive disease is more vulnerable to tobacco use and more aggressive joint destruction. Also linked to HLA-DRB1 whereas anti-CCP negative disease is associated with HLA-DR3.^[26] More progressive, more destructive and extraarticular manifestations as well as the cardiovascular disease occur in ACPA+ RA. The number of genes susceptible to RA together with HLA was detected to be much larger in this group than in the ACPA- group.^[5,6] Citrullinated proteins are also associated with smoking and presence of periodontitis.^[28-30]

Although the pathogenesis of RA is incompletely understood, genetic factors play a vital role in the susceptibility to RA as the heritability of RA is between 50 and 60%, with the HLA locus accounting for at least 30% of the overall genetic risk. Non-HLA genes, i.e. tumor necrosis factor- α (TNF- α) within the Major Histocompatibility Complex (MHC), have also been investigated for association with RA. Even though some contradictory results have originated from several studies on the TNF- α gene, the data published so far have indicated the possible existence of TNF- α gene promoter variants that act as markers for disease severity and response to treatment in RA. The correlation of HLA and non-HLA genes within the MHC region is apparently interpreted. A considerable number of confirmed associations with RA and other autoimmune disease susceptibility loci including peptidylarginine deiminase type 4 (PADI4), protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 (PTPN22), signal transducer and activator of transcription (STAT4), cluster of differentiation 244 (CD244) and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4), located outside the MHC, have been reported recently⁽³¹⁾. In addition, Zheng and Rao demonstrate that pleiotropy is a common property of genes associated with the disease traits.^[32] These results ascertained the shared genetic risk profiles that predisposed individuals to RA and other diseases, which could have implications for the identification of molecular targets for drug development and classification of diseases. Fan et al. successfully expanded the coverage of CpG sites 18.5-fold and accounted for about 30% of all the CpGs in the human genome.^[33] With an integrative omics study, they identified genes and pathways tightly related to the pathogenesis of RA, among which 12 genes were supported by triple pieces of evidence, including 6 genes already known to perform specific roles in RA and 6 genes as new potential therapeutic targets⁽³³⁾. Alsaleh et al. report decreased DICER1 and mature miRNA expression in synovial fibroblasts isolated from patients with RA.^[34] These cells are hyperresponsive to LPS, as evidenced by increased IL-6 secretion upon stimulation. Experimental serum transfer arthritis in Dicer mouse mutants confirmed that unbalanced miRNA biogenesis correlated with the enhanced inflammatory response. Finally, synoviocytes from both RA patients and the Dicer mutant mouse exhibit increased resistance to apoptotic stimuli. In conclusion, their work further substantiates the important role of

DICER1 in the maintenance of homeostasis and the regulation of inflammatory responses.^[34]

It was intended to summarize the associated genes in RA in terms of susceptibility and response to treatment in Figure 2.^[5,6,14,32,34] There is a need for detailed projects which will allow making a more detailed comparison with clinical parameters on the interaction of these genes with each other (gene-gene interaction) and the interaction of genes with environmental factors (gene to environment).^[6] Additionally, epigenetic and gene expression studies have gained momentum in RA in the last five years.^[7] When the synovia samples collected from the individuals with hip and knee involvement were examined, it was reported that there could be different gene expressions (of short and long non-coding RNAs) and different epigenetic mechanisms (hypo- and hypermethylation).^[1,5,23,36] By planning detailed studies and by relating these differences to clinical parameters, the quality of life of RA patients can be enhanced and a milder progress of the prognosis can be achieved.

ACPA negative RA risk genes
<i>IRF5, HLA-DRB1*03,HLA-DRB1*13</i>
ACPA positive RA risk genes
<i>CD/CD58, AFF3, CD28,CTLA-4, PXX, RBPJ, TAGAP, CCR6, IRF5, TRAF1-C5, CD40, CCL2 locus 21, IL2RA locus 2, REL, TNFRSF14, TNFAIP3 locus 3, PTPN22, CD86, CD40LG, BACH2, RAD51B, AFF3 locus 1, HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04,</i>
RA genes of response to therapy
<i>CYP1A2, CTLA-4, MTHFR, SLC19A1, SHMT1, ABCB1, ILRNα, IL15,IL4R, TRAF1/C5, ESRI, TPMT, NAT2, SHMT1, MMP3, MMP9, DKK1,OPG,</i>

Figure 2. The associated genes in RA in terms of susceptibility (ACPA positive and negative) and response to treatment

5. Environmental factors

Periodontitis (PD) is chronic inflammation of the supporting tissue surrounding the teeth, and there is increasing evidence about the association with RA. Additionally, there is a strong correlation between the presence of anti-CCP antibodies and periodontitis in RA patients.^[37-40] The prevalence of moderate or severe periodontitis is higher in RA patients, and subjects with PD are at an increased risk of developing RA. One of the most frequent pathogens

in PD is porphyromonas gingivitis (*P. gingivitis*), and it is the only bacterium which can produce the enzyme Peptidyl Arginine Deiminase (PAD) that is responsible for the citrullination of some self-antigens. At the same time, smoking is an environmental risk factor which may stimulate citrullination via the PAD enzyme.^[41]

Smoking and air pollution are important risk factors that are blamed to cause seropositive RA.^[12] Nevertheless, various infectious agents such as Rubella, parvovirus 19, and EBV are also thought to be risk factors, but no certain relation is observed.^[2,7,42-47] Due to the observation that this illness is mostly seen in women, it can be indicated that hormones also play a part in the pathogenesis. However, the only known thing is that the use of contraceptives is preventive from the severe disease.^[1,16,22](Figure 1)

6. Pathogenesis

There are many pieces of evidence that either humoral or cellular immunity mechanisms play a role in the pathogenesis of RA. Disease-inducing causes are unknown. Antigen-specific and CD4-positive T lymphocytes, type A synoviocytes, macrophages, dendritic cells and B lymphocytes are activated by unknown antigens. These cells are interrelated and by secreting different pro-inflammatory cytokines, cause synovial proliferation and synovitis. The most important cytokines that cause the disruption of the cartilage bone are interleukine 1b (IL 1b), IL-12, interferon gamma, and tumor necrosis factor alpha (TNF α).^[2,46] Thus, nowadays the main targets of anti-cytokine agents involved in therapy are based on inhibiting pro-inflammatory T helper 1 response. The evidence of activating the humoral system is a rheumatoid factor in the synovium, formation of immune complexes, and complement activation. Besides, although autoantibodies against CD20, which is a B lymphocyte surface antigen, are found quite successful in the therapy for rheumatoid arthritis, this can be a sign for the role of B lymphocytes in disease pathogenesis.^[10,16,47]

7. Pathology

Histological changes in RA are not disease-specific, and the features can vary due to the involvement of the tissue. The main changes can be seen in diarthrodial joints that contain the synovium, tendon sheaths, and ovaries. Two main changes in these regions are hypertrophy related to chronic inflammation in synovial cells and neutrophil infiltration. The synovium, which is hypertrophic in time as a result of the proliferation of cellular compounds, becomes villous and there occurs a formation called pannus that lies down inside the cartilage like a finger. As a result of the destroying effects of proteinases and collagenases that macrophages secrete in the pannus, erosions are observed as a first indicator of joint destruction in bone.^[2,10,46] (Figure 1)

8. Conclusion

Rheumatoid arthritis is the most prevalent inflammatory joint disease in populations. Although its complications cause significant mortality and morbidity, there is still no complete treatment. The most important reason for

this is that its etiopathogenesis is not exactly enlightened. Nevertheless, the etiopathogenesis has begun to be clarified in the recent studies. The common opinion for the etiopathogenesis is that the disease is triggered and there is a series of inflammatory changes in the people with genetic susceptibility under the impact of environmental factors.

References

- 1) Ding J and Orozco G. Identification of rheumatoid arthritis causal genes using functional genomics. *Scan J Immunol* 2019; Feb 1. Doi:10.1111/sji.12753.
- 2) Smolen JS, Aletaha D and McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;308:2023-38
- 3) Zamanpoor M. The genetic pathogenesis, diagnosis and therapeutic insight of rheumatoid arthritis. *Clin Genet* 2019;1-11. Doi:10.1111/cge.13498.
- 4) McInnes IB, Schett G. Mechanisms of Disease The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19.
- 5) Jalil SF, Arshad M, MBhatti A, Ahmad J, Akbar F, Ali S, et al. Review– Rheumatoid arthritis: What we learned about the causing factors? *Pak J Pharm Sci* 2016;29:629-45.
- 6) van Vollenhoven R. Treat to target in rheumatoid arthritis – are we there yet? *Nat Rev Rheumatol* 2019 Jan 30. Doi:10.1038/S41584-019-0170-5.
- 7) Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4(Suppl 3);S265-72.
- 8) Zhang M, Mu H, Lv H, Duan L, Shang Z, Li J, et al. Integrative analysis of genome-wide association studies and gene expression analysis identifies pathways associated with rheumatoid arthritis. *Oncotarget* 2016;7:8580-9.
- 9) Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis–A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:170-9.
- 10) Ataee RA, Kahani MS, Alishiri GH, Ahamadi Z. Staphylococcal enterotoxin A detection from rheumatoid arthritis patients blood and synovial fluid. *Electron Physician* 2016;8; 1850-6.
- 11) Pehlivan S, Aydeniz A, Pehlivan M, et al. Are Endothelial Nitric Oxide (NOS3) gene polymorphisms important in Rheumatoid Arthritis? *European Journal of Human Genetics*, J09.16. Human Genetics Conference, Gothenburg, Sweden, 2010.
- 12) Makarov SV, Rossiev VA, Mishchenko OV, Kozlov VA, Semagina OV, Alexandrova IY, et al. The role and place of high dose immunosuppressive therapy and autologous transplantation of hematopoietic stem cells for autoimmune diseases. *Ter Arkh* 2016;88;53-9.
- 13) Özsoy MH, Altınel L, Başarır K, et al. Romatoid Artritte Eklem Hastalığının Patogenezi. *TOTBİD*, 2006; 5; 101-10.

14) Castaneda S, Lopez-Mejias R, Gonzalez-Gay MA. Gene polymorphisms and therapy in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12;225-9.

15) Yamamoto K, Okada Y, Suzuki A and Kochi Y. Genetic studies of rheumatoid arthritis. *Proc Jpn Acad Ser B* 2015;8;410-21.

16) Hamuryudan V. Romatoid Artrit. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Türkiye'de sık karşılaşılan hastalıklar. 2007;55:69-86.

17) Mateen S, Moin S, Khan AQ, Zafar A, Fatima N. Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2016;11;e0152925.

18) Kim KW, Kim HR. Macrophage migration inhibitory factor: a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2016;31:634-42.

19) Blinova EA, Zinnatova EV, Barkovskaya MSh, Borisov VI, Sizikov AE, Kozhevnikov VS, et al. Telomere length of individual chromosomes in patients with rheumatoid arthritis. *Bull Exp Biol Med* 2016;160:779-82.

20) Shindo E, Nanki T, Kusunoki N, Shikano K, Kawazoe M, Sato H, et al. The growth factor midkine may play a pathophysiological role in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016;10;1-6.

21) Macedo RB, Kakehasi AM, Andrade MV. IL33 in rheumatoid arthritis: potential contribution to pathogenesis. *Rev Bras Reumatol* 2016 Mar 22. Pii:S0482-5004(16)00053-X.

22) Skolove J, Pisetsky D. Bone loss, pain and inflammation: three faces of ACPA in RA pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2016;75;637-9.

23) Yamamoto K. Genetic factors of rheumatoid arthritis. *Clin Calcium*. 2015;25:1763-8.

24) Szodoray P, Szabó Z, Kapitány A, Gyetvai A, Lakos G, Szántó S, et al. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010;9:140-3.

25) Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010;233:34-54.

26) van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP Antibody, a Marker for the Early Detection of Rheumatoid Arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2008;1143:268–85.

27) Cantaert T, De Rycke L, Bongartz T, Matteson EL, Tak PP, Nicholas AP, et al. Citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: crucial...but not sufficient! *Arthritis Rheum* 2006;54:3381-9.

28) van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TW, Toes RE. The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2005;175:5575-80.

29) Rantapää-Dahlqvist S. What happens before the onset of rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:272-8.

30) Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, Sofat N. Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Front Immunol* 2016;7:80.

31) Mohan VK, Ganesan N, Gopalakrishnan R. Association of susceptible genetic markers and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Genet* 2014;93:597-605.

32) Zheng W, Rao S. Knowledge-based analysis of genetic associations of rheumatoid arthritis to inform studies searching for pleiotropic genes: a literature review and network analysis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:202.

33) Fan S, Li C, Ai R, Wang M, Firestein GS, Wang W. Computationally expanding Infinium Human Methylation 450 Bead Chip array data to reveal distinct DNA methylation patterns of rheumatoid arthritis. 2016;32:1773-8.

34) Alsaleh G, Nehmar R, Blüml S, Schleiss C, Ostermann E, Dillenseger JP, et al. Reduced DICER1 expression bestows rheumatoid arthritis synoviocytes proinflammatory properties and resistance to apoptotic stimuli. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1839-48.

35) Ai R, Hammaker D, Boyle DL, Morgan R, Walsh AM, Fan S, et al. Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes. *Nat Commun* 2016 ;7:11849.

36) Vicente R, Noël D, Pers YM, Apparailly F, Jorgensen C. Deregulation and therapeutic potential of microRNAs in arthritic diseases. *Nat Rev* 2016;12:211-20.

37) Leech MT, Bartold PM. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:189-201.

38) Chen HH, Huang N, Chen YM, Chen TJ, Chou P, Lee YL, et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1206-11.

39) Eriksson K, Nise L, Kats A, Luttrupp E, Catrina AI, Askling J, et al. Prevalence of Periodontitis in Patients with Established Rheumatoid Arthritis: A Swedish Population Based Case-Control Study. *PLoS One* 2016;11:e0155956.

40) Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:727-30.

41) Maekawa T, Krauss JL, Abe T, Jotwani R, Triantafilou M, Triantafilou K, et al. *Porphyromonas gingivalis* manipulates complement and TLR signaling to uncouple bacterial clearance from inflammation and promote dysbiosis. *Cell Host Microbe* 2014;15:768-78.

42) Mahabadi M, Faghihilo E, Alishiri GH, Atae MH, Atae RA. Detection of Epstein-barr virus in synovial fluid of rheumatoid arthritis patients. *Electron Physician* 2016;8;2181-6.

43) Berthelot JM, Sibilia J. Rampant infections of bone marrow stem cell niches as triggers for spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34;329-36.

44) Kerr JR. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease. *J Clin Pathol* 2016;69;279-91.

45) Iguchi-Hashimoto M, Hashimoto M, Fujii T, Hamaguchi M, Furu M, Ishikawa M, et al. The association between serious infection and disease outcome in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2016;35;213-8.

46) McInnes IB and Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Eng J Med* 2011;365;2205-19.

47) Matikainen S, Jokiranta S, Eklund KK. Role of cytokines and their blocking in immune-mediated inflammatory diseases. *Duodecim* 2016;132;349-54.

CHAPTER 10

**A Cross-sectional Examination of the Relationship of
Attentional Control with Anxiety and Depression: Mediator
role of Repetitive Negative Thinking (Ayşe Altan Atalay)**

A Cross-sectional Examination of the Relationship of Attentional Control with Anxiety and Depression: Mediator role of Repetitive Negative Thinking

Dr. Ayşe Altan Atalay

*College of Social Sciences and Humanities, Koç University, Istanbul, Turkey
ayatalay@ku.edu.tr*

Abstract

Focusing and shifting domains of attentional control are suggested as important variables that are potentially linked to vulnerability for psychological distress. However, examination of the mechanisms that explain the relationship between these variables is equally important for better understanding of psychological distress. In the present study, the mediating effect of repetitive negative thinking (RNT) on the relationship of attentional control with anxiety and depression were examined. Four-hundred and two adults (292 female) were assessed through questionnaires of depression, anxiety, RNT, and attentional control. Mediation analyses were conducted to see the effects attentional control on depression and anxiety via RNT. Results indicate that RNT significantly mediated the relationship of both shifting and focusing with anxiety and depression. Providing support for the view that both shifting and focusing domains of attentional control appeared to be associated with measures of psychological distress through RNT.

Keywords: Repetitive Negative Thinking, Attentional Control, psychological distress, Impaired Disengagement Hypothesis

1. Introduction

There has been a significant increase in the number of empirical studies focusing on attentional control, which refers to the capacity to flexibly direct attention and responses in a way that will help the individual in adapting to changing situations (Botvinick, Braver, Barch, Carter, & Cohen, 2001), with most of these studies emphasizing the role of this concept in generation and maintenance of psychological disorders. Deficits in controlling attentional processes are believed to be transdiagnostic risk factors that are associated with vulnerability for various forms of psychopathologies (Goschke, 2014; Hsu, Beard, Rifkin, Dillon, & Pizzagalli, 2015; Joorman & D'Avanzato, 2010; Mocan, Stanciu, & Visu-Petra, 2014). So far, numerous studies focused on the association of impaired attentional control with elevations in depression, anxiety, and worry (Altamirano, Miyake, & Whitmer, 2010; Gotlib & Joorman, 2010; Hsu, et al., 2015; Mocan et al., 2014; Paulus, 2015; Rudolph, Monti, & Flynn, 2017; Sarason, 1988), but few explored the mechanisms that make individuals with low cognitive control capacities more vulnerable for psychological disorders (Snyder & Hankin, 2016).

According to Ehring and Watkins (2008), Repetitive Negative Thinking (RNT) has a pivotal role in the bond between attentional processes and psychopathology. Similar to attentional processes, RNT is also believed to be a transdiagnostic risk factor, that is present in the form of uncontrollable, repetitive and habitual thoughts that are negative in content and triggered by certain internal and external stressors (Harvey, Watkins, Mansell, & Shafran, 2004; Watkins, 2016). RNT can emerge in several different disorder specific forms such as brooding, worry, interoceptive repetitive thoughts, and post-event processing (Ehring & Watkins, 2008; Kaplan et al., 2018). According to Carver and Scheier (1998) RNT starts as an adaptive process, since thinking about events, and situations have the function of helping the individual get a meaning out of everyday experiences. Still, many mental health problems arise when these thoughts evolve into negative, uncontrollable, and persistent thoughts (Watkins, 2016). Such thoughts, by fostering attentional biases increase the subjectively felt duration and intensity of negative experiences, maintain the salience of the stressors, and are also associated with impaired problem solving (Joorman & Gotlib, 2010; Le Moul, Arditte, D'Avanzato, & Joorman, 2013) all of which are linked to psychopathology.

Complementary to this conceptualization of RNT, Koster, De Lissnyder, Derakshan, and De Raedt (2011) proposed the "Impaired disengagement hypothesis (IDH)" that similarly conceptualizes RNT (rumination in particular) as a very critical risk factor, having a pivotal role in the relationship between attentional control and depression. The basic premise of IDH differs from classical models of affective disorders which argue that proneness to experience rumination and depression stems from a tendency to selectively focus attention on negative stimuli. Instead, according to IDH, RNT is associated with a significant difficulty in distracting attention away from internal or external negative stimuli (De Raedt & Koster, 2010). This failure in disengagement makes the individual more prone to experience psychological disorders due to a significant impairment in controlling of self-degrading thoughts, which are intruding into the consciousness in a repetitive and uncontrollable manner (Beckwé et al., 2014; Koster et al., 2011). Although IDH was first generated as a model explaining the mechanisms related to depressive states, recent research highlights the probability of similar processes as being also related to other disorders such as anxiety disorders (Cox & Olatunji, 2017; Vălenaș, Szentágotai-Tătar, Grafton, Notebaert, Miu, & MacLeod; 2017) and obsessive-compulsive spectrum disorders (Olatunji, Ciesielski, & Zald, 2011).

Alternatively, resource depletion account of rumination explains the process from a different perspective suggesting that RNT may be responsible for the deficits in cognitive control (Phillipot & Brutoux, 2008; Watkins & Brown, 2002). So, once RNT is triggered, the individual gets stuck on the negative thought content in a perseverative manner. This state of perseveration leads to the depletion of limited resources (Watkins & Brown, 2002), which in turn interferes with the flexible control of attentional processes.

Derryberry and Reed (2002) proposed focusing and shifting as two distinct components of attentional control. These two major domains of

attentional control show significant conceptual overlap with inhibition and cognitive flexibility domains of cognitive control respectively (Reinholdt-Dunne, Mogg, & Bradley, 2013). Focusing refers to the capacity for maintaining attention focus despite the presence of distractors, and inhibitory mechanisms play a significant role in this process (Judah et al., 2014). Beckwé et al. (2014) suggest that low inhibitory capacity makes it difficult for the individual to filter out irrelevant and distressing material, thus experiencing negative thoughts in an uncontrollable manner becomes inevitable (Demeyer, De Lissnyder, Koster, & De Raedt, 2012). On the other hand, shifting (also called as cognitive flexibility) that is associated with flexibly switching attention from irrelevant or negative stimuli to goal directed behaviours (Perez-Edgar & Fox, 2005) is also suggested to be a critical factor in vulnerability for depression (Koster, De Lissnyder, & De Raedt, 2013) and anxiety (Cox & Olatunji, 2017; Mocan et al., 2014).

Especially recent studies emphasize the importance of concentrating on the roles of focusing and shifting independently because these different aspects of attentional control have different (but still related) functions (Friedman & Miyake, 2017) and may interact differently with other variables. Research on this issue reveal quite inconsistent results. For example, Moriya and Tanno (2008) stated that depression is only associated with inhibitory control aspect of attentional control, which is conceptually quite similar to focusing (Armstrong, Zald, & Olatunji, 2011). Likewise, Mills, Grant, Judah, White, Taylor, and Frosio (2016) also report that individuals with low focusing abilities experience difficulty in resisting distractors, thus are more prone to experience RNT. On the other hand, an eye tracking study with adolescents indicates that ruminators display significant difficulty in shifting their gaze away from negative stimuli and shifting deficits play a crucial role in generation and maintenance of depressive symptoms. Such an impairment, on the other hand, was not observed in focusing component (Hilt, Leitzke, & Pollak, 2016). Comparable findings were reported by Beckwé et al. (2014) and Reinholdt-Dunne et al. (2013) as well.

Studies examining the association of focusing and shifting with anxiety also suggest that both focusing and shifting dimensions of attentional control are in close connection with anxiety (Derryberry & Reed, 2002). More recent studies provide evidence for the association of anxiety with both focusing (Hallion, Tolin, Assaf, Goethe, & Diefenbach, 2017) and shifting (Borcover & Inz, 1990). Despite the accumulated evidence regarding the close connection between anxiety and attentional control, little is known regarding the mechanisms responsible for this connection (Hallion et al., 2017). Early work by Borcover and Inz (1990) highlight the role of worry (a disorder-specific form of RNT) as a possible mechanism influential on this relationship. Similar to IDH, they argue the significant role of worry as a maladaptive coping strategy that people engage in to deal with the emotional impact of negative stimuli in the environment. Likewise, Cox and Olatunji (2017) tested an IDH based model in order to explain the mediating role of disorder specific RNT in the connection of attentional control with PTSD symptoms in a group of veterans. They stated that impaired attentional control leads to significant

deficits in controlling the intensity and frequency of rumination, which in turn leads to experiencing more severe PTSD symptoms.

The present study aimed to inspect the roles of different domains of perceived attentional control and RNT in depression and anxiety symptoms in a community sample. In accordance with the IDH (Koster et al., 2011), the relationship of attentional control with anxiety and depression is expected to be mediated by RNT. In other words, poor attentional control capacity is hypothesized to be related to experiencing RNT in a more intense and persistent fashion, due to an inability to direct attention away from negative stimuli and thus, associated with higher levels of depression and anxiety. Analyses were conducted separately for shifting and focusing with the purpose of exploring the distinction between these two processes regarding their association with RNT, anxiety, and depression. Lastly, despite the available research that provide support for the bond between attentional control, RNT, and depression and anxiety, it is difficult to figure out the directional relationship between these variables (Koster et al., 2011; Mills et al., 2016). So, with the purpose of bringing some clarification to the issue of directionality and test the resource depletion account of rumination an additional model which examines the mediator role of shifting and focusing on the relationship of RNT with anxiety and depression was also tested.

2. Method

Participants

Data were collected from a community sample (N = 402) aged between 18 and 68 (M= 28.76, SD= 9.65). 72.6 % (N= 292) of the participants were female with 69.3 % (N= 272) of the participants having at least an undergraduate degree. Moreover, majority of the participants (71.4 %) were currently residing in more Westernized cities of Turkey such as İstanbul, Ankara, and İzmir.

Measures

Attentional Control Scale (ACS). ACS is a self-report instrument designed to assess attentional control (Derryberry & Reed, 2002). It is composed 20, 4-Likert-Type items that assess focusing and shifting aspects of attentional control. The original form has good levels of internal consistency (Judah et al., 2014) in addition to significant correlations with scales measuring anxiety, depression and behavioral measures of attentional control (Reinhold-Dunne et al., 2013). However, factor analytic studies on ACS failed to replicate the factor structure that was originally proposed by Derryberry & Reed (2002) and suggested alternative ways of scoring and interpreting ACS. Judah et al. (2014) reported a shorter version of the scale that includes only 12 items from the original scale but still revealing factors of focusing and shifting, with focusing subscale being comprised of items such as “It’s very hard for me to concentrate on a difficult task when there are noises around” and shifting dimension “It is easy for me to alternate between two different tasks”. Standardization of ACS into Turkish language was performed by Altan-Atalay, Cinli, Aksungur, and Türkakın (under review). The initial

Confirmatory Factor Analysis (CFA) testing a model identical to the 12-item version of ACS that was proposed by Judah et al. (2104), provided a good fit. Besides, the scale has satisfactory levels of internal consistency with .85 for the total scale and .81 and .82 for focusing and shifting respectively. In the Turkish version, higher scores indicate greater difficulty in both domains of attentional control. The total ACS score yielded satisfactory levels of test-retest reliability ($r = .74$) over a 6-week time interval.

Perseverative Thinking Questionnaire (PTQ, Ehring et al., 2011). PTQ is a scale that was developed to assess disorder non-specific forms of RNT. It is composed of 15 self-report items with each one evaluated on a 5-Likert-Type scale, with higher scores indicative of experiencing RNT for frequently. The scale has satisfactory levels of reliability and concurrent validity. Similar to the original version, the Turkish form of PTQ, which was adapted by Altan-Atalay and Saritas-Atalar (2018), yielded satisfactory levels of internal consistency ($\alpha = .95$) and significant correlations with scales assessing disorder specific forms of RNT (rumination, and worry), anxiety and depression.

Depression Anxiety and Stress Scale (DASS, Lovibond and Lovibond, 1995). DASS is composed of 42, 4-Likert-Type items designed to assess subjectively felt psychological distress, in the form of depression, anxiety and stress during the past week. DASS has good internal consistency reliability (α 's between .92 and .97, Page, Hooke, & Morrison, 2007) and substantial correlations with scores on different scales of anxiety and depression. Standardization into Turkish language was completed by Uncu, Bayram, and Bilgel (2006) and psychometric qualities for this version were assessed by Bilgel and Bayram (2010) which indicates that internal consistency of DASS is at acceptable levels (respectively .92, .86, and .88 for depression, anxiety, and stress). Also, high correlations of DASS with measures of psychological distress provides evidence for construct validity. In the present study, only the depression and anxiety subscales of DASS were used.

Procedure

Ethical Approval from (author institution) University was sought prior to data collection. The data was gathered through the online survey tool Qualtrics and the link for the survey and a text inviting the people to participate in the study were distributed through e-mail lists and popular social network sites. The participants were presented the questionnaires in fixed order following the presentation of informed consent form and demographic information questions. The participants were not provided with any incentives in return for participation.

3. Results

Prior to analyses, the data was inspected for missing cases, as well as both univariate and multivariate outliers. Next, skewness and kurtosis were checked, which appeared to be within acceptable limits for all study variables. Means, standard deviations and internal consistencies of study variables are presented on Table1. Both dimensions of ACS appeared to be significantly positively correlated with both measures of depression and RNT. Furthermore,

a significant negative correlation was observed between age and all study variables. Also, level of education revealed significant correlations with all study variables expect for shifting and anxiety. Lastly, a series of independent samples t-tests were performed with the purpose of checking the sex differences in study variables indicated that significant sex differences were not observed in any of the study variables.

Table 1. *Descriptive statistics, internal consistency coefficients and Pearson's correlations between variables*

	N	M	SD	α	2	3	4	5	6	Age
1. ACS	394	47.45	7.94	.85	.90**	.80**	.44**	.34**	.35**	-.18**
2. Shifting	398	20.72	5.22	.81	-	.49**	.43**	.32**	.30**	-.13**
3. Focusing	399	23.93	3.80	.85		-	.35**	.27**	.37**	-.15**
4. PTQ	395	41.31	11.99	.94			-	.64**	.60**	-.17**
5. Depression	387	26.63	10.59	.95					.74**	-.10*
6. Anxiety	389	23.45	8.39	.91						-.10*

Note: ACS= Attentional Control Scale, PTQ= Perseverative Thinking Questionnaire.

* $p < .05$, ** $p < .01$

PROCESS macro for SPSS, (model 4, Hayes, 2013) was used to conduct the mediation analyses. Bootstrapping method with 1000 bootstrap resamples (Hayes, 2013) was utilized in all mediation analyses. The indirect effect is accepted as having a significance level below .05, when 95% confidence interval does not include zero. Such a result is accepted as an indication of a significant mediation.

A series of mediation analyses (PROCESS, Model 4) were conducted to test the mediator effect of RNT, as measured by PTQ, on the relationship of shifting and focusing domains of attentional control with depression. The effect of age, and level of education were controlled in all analyses. When shifting is the predictor variable, true indirect effect was estimated to be between .59 and 1.35, ($\beta = .95$, $z = 4.82$, $p < .001$). Since these intervals do not include zero, it was concluded that PTQ significantly mediates the relationship between shifting ability and depression. When the same analysis was repeated with this time focusing acting as the predictor variable, true indirect effect was estimated to be between .54 and .87, ($\beta = .69$, $z = 7.76$, $p < .001$). Results indicate that both focusing, and shifting are associated with higher intensity RNT, which in turn is connected with higher levels of depression (See Table 2).

Next, additional models were tested in order to examine the indirect effects of shifting and focusing (respectively) in the relationship between PTQ and depression, to test the directional specificity of the relationship. The first model, that tested the mediator role of shifting revealed an indirect effect that is [95 % CI (-.01 to .04), $\beta = .01$] not significant. Likewise, indirect effect of focusing was once again failed to significantly mediate the relationship between PTQ and depression [95% CI (-.002 to .007), $\beta = .03$] (Table 2).

The same set of analyses were conducted again with anxiety symptoms (instead of depression) serving as the outcome variable. The first mediation analysis explored the role of PTQ as the mediator between shifting and anxiety

symptoms indicated evidence for mediating role of PTQ revealing a true indirect effect of shifting estimated to be .43 and .99, ($\beta = .68, z = 4.76, p < .001$). Similar results were obtained in the analysis that tested the mediator effect of PTQ in the relationship of focusing with anxiety .40 and .66, ($\beta = .52, z = 7.59, p < .001$).

Finally, additional models examining the indirect effects of shifting and focusing (respectively) in the relationship between PTQ and anxiety, were tested. this extra analysis was performed to test the directional specificity of the relationship. The first model, that tested the mediator role of shifting revealed an indirect effect that is [95 % CI (-.01 to .04), $\beta = .02$] not significant. Likewise, similar results were obtained for the indirect effect of focusing in relationship between PTQ and anxiety [95% CI (-.01 to .05), $\beta = .02$] (Table 2).

Table 2. Summary of mediation results for the relationship of attentional control and PTQ with depression

DV	IV	M	Effect of IV on M (a)	Effect of M on DV (b)	Direct Effects (c')	Indirect Effects (c-c')	Total effects (c)
Depression	Shifting	PTQ	1.71*	.56**	.34	.95**	1.30**
Depression	Focusing	PTQ	1.30**	.53**	.21	.69**	.90**
Depression	PTQ	Shifting	.04**	.34	.56**	.01	.57**
Depression	PTQ	Focusing	.15**	.21	.53**	.03	.56**
Anxiety	Shifting	PTQ	1.74**	.39**	.57	.68**	1.25**
Anxiety	Focusing	PTQ	1.34**	.38**	.13	.51**	.65**
Anxiety	PTQ	Shifting	.04**	.57**	.39**	.02	.41**
Anxiety	PTQ	Focusing	.15**	.13	.38**	.02	.40**

Note: PTQ= Perseverative Thinking Questionnaire.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

4. Discussion

The present study aimed to explore the mediator role of disorder non-specific RNT in the relationship of different attentional control domains (shifting and focusing) with anxiety and depression. The results showed that RNT as measured by PTQ mediates the relationship of both focusing and shifting dimensions of attentional control with both anxiety and depression. That is, people with low attentional capacity find it difficult to stop RNT, and prolonged exposure to such repetitive, negative thoughts in an intense manner is associated with one's chances of having elevated levels of anxiety and depression. This finding is in line with Joorman (2010) as well as IDH (De Raedt & Koster, 2010) who have suggested that rumination, which is a depression specific type of RNT is a mental process that increases one's chances of experiencing depressive episodes and frequency of ruminative thoughts increase if the individual finds it very difficult to deliberately disengage the mind from ruminative thoughts (Koster et al., 2011). In other words, individuals who have good attentional control resources are equipped with the capacity to break the loop and stop focusing on the negative. This seems to be a crucial mechanism in escaping RNT and playing a critical role

in the prevention of prolonged negative affective states and thus possible depressive and anxious episodes.

Although some of the recent studies indicated differential roles of focusing and shifting regarding their relationship with depression and anxiety (Mills et al., 2016; Moriya & Tanno, 2008; Reinholdt-Dunne et al., 2013), current results failed to provide further support. Instead, in the current study, PTQ appeared to be mediating the relationship of both shifting and focusing with depression. However, the alternative model that proposes attentional control dimensions as mediators in the relationship between RNT and psychological distress failed to provide significant results. The current results did not provide empirical support to the resource depletion account of RNT which states that experiencing intense RNT leads to a depletion in limited resources of attention and thus leads to a vulnerability for psychological disorders (Hertel, Benbow, & Geraerts, 2012). On the contrary, the current findings indicated that impairments in shifting capacity may be associated with a significant failure to detach the self from the content of RNT. This may increase the salience of the negative cognitions, which become more influential and lead to intense negative affect (Altamirano, Miyake, & Whitmer, 2010; Le Moulton et al., 2013). Likewise, deficits in focusing domain may be connected to distractibility, and such individuals may be more likely to get distracted by negative, persistent and perseverative nature of RNT, which results in higher levels of depression. Such a result may be explained with use of a disorder non-specific measure of RNT in the present study rather than a content dependent measure of RNT. Use of such a measure allowed for examining the role of disorder non-specific RNT, which contributes to the transdiagnostic characteristics of RNT. There is a chance that differential relationships of focusing and shifting with anxiety and depression can be better captured through focusing on more disorder specific aspects of RNT. In order to fill this gap, future studies may focus on the distinction between disorder specific and non-specific forms of RNT concerning the role that they play in this process.

Although Koster et al. (2011) developed IDH based on the significant role of rumination in depression, it is reasonable to expect IDH to be relevant to other psychological disorders as well. So, future studies may examine the transdiagnostic aspects of IDH testing its applicability to other psychological disorders as well. Likewise, the previous studies also indicate that the association between attentional control and psychopathology did not pay adequate attention to the possible interaction of shifting and focusing with other components of cognitive control. So, future studies may also examine the interaction of attentional control with other components of cognitive control (such as updating, abstract thinking, and decision-making) in the path from attentional control to symptoms of different disorders. Lastly, future studies may also utilize behavioural attentional control tasks and experimental methods with the purpose of further exploring the IDH.

Current results should be evaluated while keeping several limitations mind in. The major limitation of the present study is the utilization of ACS as the measure of shifting and focusing domains of attentional control rather than

behavioral measures. Psychometric qualities and more specifically, validity of ACS had been the subject of scrutiny in recent studies (Edwards et al., 2017; Quigley, et al., 2017) due its low correlation with behavioural measures of attentional control. However, the scale had also been argued to be assessing the individuals' beliefs in their attentional control abilities, which may also have significant implications for explaining psychopathology. The results of the present study should be evaluated tentatively also due to its cross-sectional design and that cross-sectional designs are not appropriate for testing causal relationships (Maxwell & Cole, 2007). Although the alternative model that examines the mediator roles of shifting and focusing in the relationship between RNT and psychological distress did not appear to be significant, longitudinal studies superior to cross-sectional studies in shedding light to causality issues. In conclusion, use of behavioral measures of attentional control and longitudinal designs may provide a clearer picture regarding the directional causal relationship between attentional control and RNT. Also, the study can be replicated with clinical samples where there is greater variance in the level of RNT, depression, and anxiety.

Despite the limitations, findings provide support for models that link poor attentional control to psychological disorders through RNT (de Raedt & Koster, 2010), in addition to its clinical implications. It can be stated that enhancing attentional control may have significant benefits in management of RNT which is directly associated with significant decreases in symptoms of depression and anxiety. Recent publications providing evidence regarding the effectiveness of attentional control training and similar methods such as cognitive control training (CCT) in management of both clinical and sub-clinical levels of anxiety and depression (Cohen, Mor, Henik, 2015; Hoorelbeke, Koster, Vanderhasselt, Callewaert, & Demeyer, 2015; Koster, Hoorelbeke, Onraedt, Owens, & Derakshan, 2017) reveal that enhancement of cognitive control capacity is an effective route for implementing interventions.

5. References

- Altamirano, L. J., Miyake, A., & Whitmer, A. J. (2010). When mental inflexibility facilitates executive control beneficial side effects of ruminative tendencies on goal maintenance. *Psychological Science*, *21*(10), 1377–1382.
- Altan-Atalay, A., Cinli, D., Aksungur, S. U., & Turkakin, E. (under review). Attentional Control Scale (ACS): Adaptation of a scale that measures two distinct dimensions of attentional control process.
- Altan-Atalay, A., & Saritas-Atalar, D. (2018). Psychometric Qualities of Turkish Version of Perseverative Thinking Questionnaire (PTQ). *Journal of Rational-Emotive and Cognitive-Behavior Therapy*, *36*(3), 252-266.
- Armstrong, T., Zald, D. H., & Olatunji, B. O. (2011). Attentional control in OCD and GAD: Specificity and associations with core cognitive symptoms. *Behaviour Research and Therapy*, *49*(11), 756-762.

- Beckwé, M., Deroost, N., Koster, E. H., De Lissnyder, E., & De Raedt, R. (2014). Worrying and rumination are both associated with reduced cognitive control. *Psychological Research*, 78(5), 651-660.
- Bilgel, N., & Bayram, N. (2010). Turkish version of the Depression Anxiety Stress Scale (DASS-42): Psychometric properties. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*, 47(2).
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624.
- Carver, C. S., & Scheier, M. F. (1998). *On the self-regulation of behavior*. New York: Cambridge University Press.
- Cohen, N., Mor, N., & Henik, A. (2015). Linking executive control and emotional response: A training procedure to reduce rumination. *Clinical Psychological Science*, 3(1), 15-25.
- Cox, R. C., & Olatunji, B. O. (2017). Linking attentional control and PTSD symptom severity: The role of rumination. *Cognitive Behaviour Therapy*, 46(5), 421-431.
- Demeyer, I., De Lissnyder, E., Koster, E. H., & De Raedt, R. (2012). Rumination mediates the relationship between impaired cognitive control for emotional information and depressive symptoms: A prospective study in remitted depressed adults. *Behaviour Research and Therapy*, 50(5), 292-297.
- De Raedt, R., & Koster, E. H. (2010). Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: A reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 10(1), 50-70.
- Derryberry, D., & Reed, M. A. (2002). Anxiety-related attentional biases and their regulation by attentional control. *Journal of Abnormal Psychology*, 111, 225-236. doi:10.1037/0021-843X.111.2.225
- Dickson, K. S., Ciesla, J. A., & Zelic, K. (2017). The role of executive functioning in adolescent rumination and depression. *Cognitive Therapy and Research*, 41(1), 62-72.
- Ehring, T., & Watkins, E. R. (2008). Repetitive negative thinking as a transdiagnostic process. *International Journal of Cognitive Therapy*, 1(3), 192-205.
- Ehring, T., Zetsche, U., Weidacker, K., Wahl, K., Schönfeld, S., & Ehlers, A. (2011). The Perseverative Thinking Questionnaire (PTQ): Validation of a content-independent measure of repetitive negative thinking. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 42(2), 225-232.
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, 86, 186-204.

- Goschke, T. (2014). Dysfunctions of decision-making and cognitive control a transdiagnostic mechanisms of mental disorders: Advances, gaps, and needs in current research. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 23, 41-57.
- Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 285-312.
- Hallion, L. S., Tolin, D. F., Assaf, M., Goethe, J., & Diefenbach, G. J. (2017). Cognitive control in Generalized Anxiety Disorder: Relation of inhibition impairments to worry and anxiety severity. *Cognitive Therapy and Research*, 41, 610-618.
- Harvey, A. G., Watkins, E., Mansell, W., & Shafran, R. (2004). *Cognitive behavioural processes across psychological disorders: A transdiagnostic approach to research and treatment*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Hayes, A. F. (2013). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*. New York: Guilford Press.
- Hertel, P. T., Benbow, A. A., & Geraerts, E. (2012). Brooding deficits in memory: Focusing attention improves subsequent recall. *Cognition and Emotion*, 26(8), 1516-1525.
- Hilt, L. M., Leitzke, B. T., & Pollak, S. D. (2016). Can't take my eyes off of you: Eye tracking reveals how ruminating young adolescents get stuck. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 1-10.
- Hoorelbeke, K., Koster, E. H., Vanderhasselt, M. A., Callewaert, S., & Demeyer, I. (2015). The influence of cognitive control training on stress reactivity and rumination in response to a lab stressor and naturalistic stress. *Behaviour Research and Therapy*, 69, 1-10.
- Hsu, K. J., Beard, C., Rifkin, L., Dillon, D. G., Pizzagalli, D. A., & Björgvinsson, T. (2015). Transdiagnostic mechanisms in depression and anxiety: The role of rumination and attentional control. *Journal of Affective Disorders*, 188, 22-27.
- Joormann, J. (2010). Cognitive inhibition and emotion regulation in depression. *Current Directions in Psychological Science*, 19(3), 161-166.
- Joormann, J., & D'Avanzato, C. (2010). Emotion regulation in depression: Examining the role of cognitive processes: Cognition & Emotion Lecture at the 2009 ISRE Meeting. *Cognition and Emotion*, 24(6), 913-939.
- Judah, M. R., Grant, D. M., Mills, A. C., & Lechner, W. V. (2014). Factor structure and validation of the attentional control scale. *Cognition and Emotion*, 28(3), 433-451.
- Kaplan, D. M., Palitsky, R., Carey, A. L., Crane, T. E., Havens, C. M., Medrano, M. R., ... & O'Connor, M. F. (2018). Maladaptive repetitive thought as a transdiagnostic phenomenon and treatment target: An integrative review. *Journal of Clinical Psychology*, 74, 1126-1136.

- Kertz, S. J., Stevens, K. T., & Klein, K. P. (2017). The association between attention control, anxiety, and depression: the indirect effects of repetitive negative thinking and mood recovery. *Anxiety, Stress, and Coping*, 30(4), 456-468.
- Koster, E. H., De Lissnyder, E., & De Raedt, R. (2013). Rumination is characterized by valence-specific impairments in switching of attention. *Acta Psychologica*, 144(3), 563-570.
- Koster, E. H., De Lissnyder, E., Derakshan, N., & De Raedt, R. (2011). Understanding depressive rumination from a cognitive science perspective: The impaired disengagement hypothesis. *Clinical Psychology Review*, 31(1), 138-145.
- Koster, E. H., Hoorelbeke, K., Onraedt, T., Owens, M., & Derakshan, N. (2017). Cognitive control interventions for depression: A systematic review of findings from training studies. *Clinical Psychology Review*, 53, 79-92.
- LeMoult, J., Arditte, K. A., D'Avanzato, C., & Joormann, J. (2013). State rumination: Associations with emotional stress reactivity and attention biases. *Journal of Experimental Psychopathology*, 4(5), 471-484.
- Lovibond, P. F., & Lovibond, S. H. (1995). The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour Research and Therapy*, 33(3), 335-343.
- Maxwell, S. E., & Cole, D. A. (2007). Bias in cross-sectional analyses of longitudinal mediation. *Psychological Methods*, 12(1), 23-43.
- Mills, A. C., Grant, D. M., Judah, M. R., White, E. J., Taylor, D. L., & Frosio, K. E. (2016). Trait attentional control influences the relationship between repetitive negative thinking and psychopathology symptoms. *Psychiatry Research*, 238, 277-283.
- Mocan, O., Stanciu, O., & Visu-Petra, L. (2014). Relating individual differences in internalizing symptoms to emotional attention set-shifting in children. *Anxiety, Stress, and Coping*, 27(5), 509-526.
- Moriya, J., & Tanno, Y. (2008). Relationships between negative emotionality and attentional control in effortful control. *Personality and Individual Differences*, 44(6), 1348-1355.
- Page, A. C., Hooke, G. R., & Morrison, D. L. (2007). Psychometric properties of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) in depressed clinical samples. *British Journal of Clinical Psychology*, 46(3), 283-297.
- Pérez-Edgar, K., & Fox, N. A. (2005). A behavioral and electrophysiological study of children's selective attention under neutral and affective conditions. *Journal of Cognition and Development*, 6(1), 89-118.
- Philippot, P., & Brutoux, F. (2008). Induced rumination dampens executive processes in dysphoric young adults. *Journal of Behavior Therapy and Experimental*

Psychiatry, 39, 219–227.

- Reinholdt-Dunne, M. L., Mogg, K., & Bradley, B. P. (2013). Attention control: Relationships between self-report and behavioural measures, and symptoms of anxiety and depression. *Cognition and Emotion*, 27(3), 430-440.
- Rudolph, K. D., Monti, J. D., & Flynn, M. (2018). Stress Reactivity as a Pathway from Attentional Control Deficits in Everyday Life to Depressive Symptoms in Adolescent Girls. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 46, 613- 624.
- Snyder, H. R., & Hankin, B. L. (2016). Spiraling out of control: Stress generation and subsequent rumination mediate the link between poorer cognitive control and internalizing psychopathology. *Clinical Psychological Science*, 4(6), 1047-1064.
- Spinhoven, P., Drost, J., van Hemert, B., & Penninx, B. W. (2015). Common rather than unique aspects of repetitive negative thinking are related to depressive and anxiety disorders and symptoms. *Journal of Anxiety Disorders*, 33, 45-52.
- Uncu, Y., Bayram, N., & Bilgel, N. (2006). Job related affective well-being among primary health care physicians. *European Journal of Public Health*, 17(5), 514-519.
- Vălenaş, S. P., Szentágotai-Tătar, A., Grafton, B., Notebaert, L., Miu, A. C., & MacLeod, C. (2017). Prediction of pre-exam state anxiety from ruminative disposition: The mediating role of impaired attentional disengagement from negative information. *Behaviour Research and Therapy*, 91, 102-110.
- Watkins, E. R. (2016). *Rumination-focused cognitive-behavioral therapy for depression*. Guilford Publications.
- Watkins E. R., & Brown, R. G. (2002). Rumination and executive function in depression: An experimental study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 72, 400-402.
- Yang, Y., Cao, S., Shields, G. S., Teng, Z., & Liu, Y. (2017). The relationships between rumination and core executive functions: A meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 34(1), 37-50.
- Zetsche, U., & Joorman, J. (2011). Components of interference control predict depressive symptoms and rumination cross-sectionally and at six months follow up. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 42, 65-73.