DOI: 10.5281/zenodo.23441958

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL GELİŞMELER VE TEMATİK İNCELEMELER CİLT I

Editörler
Doç. Dr. Emre Gökçen
Doç. Dr. Ekim Sağlam Gürmen

Sağlık Bilimlerinde Güncel Gelişmeler ve Tematik İncelemeler

I

Editörler

Doç. Dr. Emre Gökçen
Doç. Dr. Ekim Sağlam Gürmen

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör

Doç. Dr. Emre Gökçen
Doç. Dr. Ekim Sağlam Gürmen

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Ekim, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN

978-625-8513-97-4

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak, Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskitap@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1..... 11

Gebe Hastalarda Kadın Doğum–Diş Hekimliği İşbirliği: Kadın Doğum Uzmanının Konsültasyon Gerekçeleri
Zarif Ece Hammudioğlu

BÖLÜM 2..... 23

Nutrigenetik ve Nutrigenom
Beyza Nur Can
Ahmet Güner

BÖLÜM 3..... 61

Propolisin Oral Sağlıktaki Terapötik Potansiyeli: Güncel Kanıtlar ve Klinik Yaklaşımlar
Emine Sönmez

BÖLÜM 4..... 91

Karın Duvarı ve İnguinal Herni Cerrahisinde Güncel Yaklaşımlar: Açık Cerrahiden Robotik eTEP'e Paradigma Değişimi
Ender Bademkıran

BÖLÜM 5.....111

İlaca Bağlı Çene Osteonekrozunda (MRONJ) Güncel Yaklaşımlar: Tanı, Korunma ve Tedavi
Fariz Selimli
Öyküm Melek Demirci

BÖLÜM 6.....147

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde Kullanılan Sütur Materyalleri ve Sütur Teknikleri
Tülay Çilel

BÖLÜM 7.....157

Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme (Sarme/Sarpe): Endikasyonlar, Cerrahi Teknik ve Güncel Yaklaşımlar
Tülay Çilel

BÖLÜM 8 ..... *171*

Birinci Basamakta Obstrüktif Uyku Apnesi: Risk Değerlendirmesi, Erken Tanı ve Uzman Yönlendirmesi
Ahmet Akcan
Derya Pekşen Akcan

BÖLÜM 9 ..... *183*

Nutrigenomikte Çoklu Omik Teknolojileri, Biyoinformatik ve Kişiselleştirilmiş Beslenme Yaklaşımları
Murat Arı

BÖLÜM 10 ..... *199*

Travma Sonrası Stres Bozukluğunda (TSSB) Kapsamlı Nörobiyolojik Süreçler, Epigenetik Mekanizmalar, Klinik Görünüm ve Kanıta Dayalı Güncel Psikoterapi Yaklaşımları
Derya Kaya

BÖLÜM 11 ..... *205*

Acil Serviste Nekrotizan Yumuşak Doku Enfeksiyonları: Erken Tanı, Antibiyotik Tedavisi ve Cerrahi Konsültasyon
Ünal Akdemir
Hamit Hakan Armağan

BÖLÜM 12 ..... *217*

Diş Hekimliğinde Trigeminal Nevraljiye Yaklaşım
Ahmet Ferhat Büyükdeniz

BÖLÜM 13 ..... *233*

Diş Hekimliğinde Anemi: Klinik ve Radyolojik Bulgular
Ceyda Gürhan

BÖLÜM 14 ..... *245*

***Crocus sativus L.'nin* Psoriasis Patogenezindeki Olası Rolü**
Esma Nur Özkan Bülbül

BÖLÜM 15 ..... *257*

Gebelik Öncesi Paternal Beslenme ve Nesiller Arası Metabolik Programlama: Sperm Epigenetiğinin Rolü
Ferhan Çelik

BÖLÜM 16.....267

Endodontik Akut Alevlenmeler (Flare-Up): Etiyoloji, Risk Faktörleri, Önleme ve Klinik Yönetim

Hilmi Taş

BÖLÜM 17.....285

Sitokin Fırtınası ve Sitokin Salınım Sendromu

Zeynep Canan Özdemir
Ecem İrem Akyüz

BÖLÜM 18.....305

Erken KOAH ve Pre-KOAH Hastalık Gelişmeden Önce Tanı ve Müdahale

Ahmet Akcan

BÖLÜM 19.....319

Kompozit Greftler: Temel Prensipler, Sağkalım Mekanizmaları ve Klinik Uygulamalar

Kutay Durukan

BÖLÜM 20.....335

Kanatlılarda Bağırsaklar ve Cloaca'nın Morfolojisi

Oğuzhan Özkeklik
Zekeriya Özüdoğru
Şükrü Hakan Atalgın

BÖLÜM 21.....355

Patolojik Süreçler ve Tanısal Perspektifler Işığında Nekroptozun Bütüncül Analizi

Erhan Şensoy

BÖLÜM 22.....367

Hayvanlardan İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Karbapenemaz Enzimleri

Faruk Pehlivanoğlu

BÖLÜM 23.....387

Dijital Diş Hekimliğinde 3D Yazıcılar: Klinik Uygulamalar ve Materyal Özellikleri

Oğuzhan Yılmaz
Ayşegül Göze Saygın

BÖLÜM 24 403

Diş Hekimliğinde Diş Renginin Değerlendirilmesi: Ölçüm Teknikleri, Klinik Uygulamalar ve Dijital Teknolojiler

Şeyda Saçan

BÖLÜM 25 421

Maksiller Transversal Yetersizlik ve Hızlı Üst Çene Genişletmesi: Konvansiyonel RME'den MARPE'ye

İbrahim Taylan Çelik

BÖLÜM 26 433

Kardiyoloji Klinik Pratiğinde Aydınlatılmış Onamın Ceza Sorumluluğu Yönünden Değerlendirilmesi

Nesligül Yıldırım

BÖLÜM 27 441

Acil Serviste Gözden Kaçan Üçüncü Tehdit: Akut Fonksiyon Kaybının Erken Tanınması ve Rehabilitasyon Yaklaşımları

Ali Niyazi Kurtcebe
Mehmet Yavuz Danışık

BÖLÜM 28 457

Akut İskemik İnmede Genişletilmiş Zaman Pencerelerinde Trombolitik ve Endovasküler Tedavi: Acil Serviste Multimodal Görüntüleme ve Karar Verme Stratejileri

Abdullah Algın

BÖLÜM 29 465

Acil Serviste Kardiyak Arrest ve Post-Resüsitasyon Yönetimi: Güncel Kılavuzlar Işığında E-CPR, Hedefe Yönelik Sıcaklık Yönetimi ve Nöroprognostikasyon

Büşra İhtiyar

BÖLÜM 30 473

Meta-Analizde p-Değeri Birleştirme Yöntemleri: Klasik ve Alternatif Yaklaşımlar

Aydan Malçok Demirtaş
Sevda Özel Yıldız

BÖLÜM 31.....499

Geleneksel Makine Öğrenme Yöntemleri İçerisinde XGBoost, CatBoost ve LightGBM Algoritmaları

Murat Yücel
Cengiz Bal

BÖLÜM 32.....519

Çocuklarda Akut Apandisitin Tanısında Güncel İnflamatuvar Belirteçler

Fatma Özcan Sıkı

BÖLÜM 33.....541

Çocuk Diş Hekimliğinde Yapay Zekâ Uygulamaları: Güncel Yaklaşımlar, Sınırlılıklar ve Gelecek Perspektifleri

Münevver Çağla Aslan

BÖLÜM 34.....555

Çocuk Diş Hekimliği ve Yapay Zekâ Uygulamaları

Muhammed Savdi
Alparslan Mustafa Çeler

BÖLÜM 35.....567

Çocuklarda Kronik Spontan Ürtiker: Güncel Tanı, Biyobelirteçler ve Omalizumab Tedavisi

Gaye Kocatepe

BÖLÜM 36.....577

Çocuklarda Besin Alerjisine Yaklaşım

Ali Can Demirel

BÖLÜM 37.....595

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Pozitif Hava Yolu Basıncı (PAP) Titrasyonu

Gökçe Küla
Sema Saraç.....

BÖLÜM 38.....615

Periodontal Tıp

Şifa Demirer Üstündağ
Didem Özkal Eminoğlu
Arda Üstündağ

BÖLÜM 39 635

Hemşirelik Eğitiminde Sanal Gerçeklik Uygulamalarının Yeri ve Önemi
Sezer Avcı

BÖLÜM 40 647

Yapay Zekâ Destekli Sistemlerle Yaşlı Bireylerde Düşmelerin Önlenmesi: Hemşirelik Bakımında Yeni Yaklaşımlar
Meltem Kaya

BÖLÜM 41 653

Nano Plastiklerin İnsan Yaşamına Etkisi
Semih Yaşar

BÖLÜM 42 663

Migren Tedavisinde Güncel Gelişmeler ve Gelecek Perspektifleri
Ece Köse

BÖLÜM 43 685

Eklem Kıkırdak Dokusunun Viskoelastik Karakteri
Saygın Şan

BÖLÜM 44 697

Lazer Cerrahisi: Güncel Yaklaşımlar, Hasta Güvenliği ve Hemşirelik Uygulamaları
Mesut Meşe

BÖLÜM 45 719

Kedi ve Köpeklerde Kastrasyon
Ezgi Elif Güven
Muzaffer Taş

BÖLÜM 46 745

Pulpa Kanal Obliterasyonu ve Kalsifiye Kök Kanallarında Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları
Zeynep Yağmur Özdemir Tekin
Arzu Kaya Mumcu

BÖLÜM 47 765

Endodontide Lazerler
Tuba Söylen
Melikşah Gündüz

BÖLÜM 48.....795

Elektronik Apeks Bulucular: Çalışma Prensipleri, Jenerasyonlar ve Klinik Performans

Hasan Uyanık

BÖLÜM 49.....815

Apeksifikasyon: İmmatür Nekrotik Daimi Dişlerde Güncel Yaklaşımlar ve Klinik Uygulamalar

Hasan Uyanık

BÖLÜM 50.....839

Ağız İçi Dijital Ölçülerde Doğruluk, Optik İlkeler, Sapma Kaynakları Ve Kanıta Dayalı Klinik Yaklaşım

Sedef Kurt Çıralık

BÖLÜM 51.....859

Hemiplejik Hastalarda Üst Ekstremite Ve El Fonksiyonunu Artırmaya Yönelik Güncel Rehabilitasyon Yaklaşımları

Logain Alabadi
Tuba Zoroğlu

BÖLÜM 52.....873

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Beslenme Ve Nütrisyonel Yaklaşım

Naci Çil

BÖLÜM 53.....889

İmplant Destekli Restorasyonlarda İmmediate Yükleme

Betül İyigün
Tuğçe Koyu

BÖLÜM 54.....913

Pharynx Anatomisi

Ayla Arslan

BÖLÜM 55.....923

Endodontide Yapay Zekâ: Tanı, Tedavi Planlaması ve Prognoz Değerlendirmesinde Güncel Uygulamalar

Elif Aslan

BÖLÜM 56 935

Endodontik Tedavili Dişlerde Koronal Restorasyon ve Prognoz

Elif Aslan

BÖLÜM 1

Gebe Hastalarda Kadın Doğum–Diş Hekimliği İşbirliği: Kadın Doğum Uzmanının Konsültasyon Gerekçeleri

Zarif Ece Hammudioğlu[1]

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye, ORCID: 0000-0003-1271-9234

1. Giriş

Gebelik, başta hormonal, kardiyovasküler, hematolojik ve immünolojik sistemler olmak üzere birçok fizyolojik sistemde önemli değişikliklerin meydana geldiği bir dönemdir. Bu nedenle gebelik izlemi yalnızca obstetrik sorunların değerlendirilmesiyle sınırlı değildir. Ağız ve diş sağlığı da gebelik boyunca dikkate alınması gereken sağlık bileşenlerinden biridir. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji (ACOG), 2013 yılında yayımladığı görüş yazısında oral sağlığın gebelik sırasında ve sonrasında yaşam boyu sürdürülmesi gereken bakımın bir parçası olduğunu vurgulamıştır (ACOG, 2013).

Bununla birlikte, oral sağlığın önemi konusunda farkındalık bulunmasına rağmen, bunun antenatal izleme yeterince yansımadığı görülmektedir. ACOG'un söz konusu görüş yazısında, kadın doğum uzmanlarının önemli bir bölümünün gebelikte oral sağlık bakımının gerekli olduğunu kabul ettiği, ancak prenatal vizitlerde rutin oral sağlık değerlendirmesi yapmadığı ve hastaların önemli bir kısmını diş hekimine yönlendirmediği bildirilmiştir (ACOG, 2013).

Bu nedenle gebelikte dental konsültasyonun hangi klinik durumlarda gerekli olduğunun ortaya konulması önemlidir. Buradaki temel soru, diş hekiminin gebeye hangi tedavileri uygulayabileceğinden çok, kadın doğum uzmanının hangi durumlarda dental değerlendirmeye ihtiyaç duyduğudur. Özellikle gebelik sırasında ortaya çıkan oral bulgular, görüntüleme gereksinimi, dental tedavinin zamanlaması, hastanın kaygıları ve olası sistemik etkiler konsültasyon kararının temelini oluşturmaktadır.

2. Konsültasyonun Klinik Zemini: Oral Bulgular

Kadın doğum uzmanının dental konsültasyon istemesinin en önemli nedenlerinden biri, gebelik izlemi sırasında ortaya çıkan veya gebelik öncesinden mevcut olan bir oral problemin fark edilmesidir. Bu sorunlar yalnızca gebeliğe özgü oral değişikliklerden ibaret değildir. Gebelik sırasında ortaya çıkan diş ağrısı, dental enfeksiyon, periodontal hastalık, gömülü üçüncü molar kaynaklı şikâyetler, kanal tedavisi gerektiren pulpal hastalıklar, diş çekimi gereksinimi ve ortodontik tedavinin devamına ilişkin sorular da konsültasyon nedenleri arasında yer alabilir.

Gebelikte östrojen ve progesteron düzeylerindeki artış, dişetinin dental plağa karşı inflamatuar yanıtını artırmaktadır. Bunun sonucunda dişetlerinde kızarıklık, ödem, hassasiyet ve kanama ile karakterize gebelik gingiviti gelişebilir (Amerikan Diş Hekimleri Birliği [ADA], 2025). Özellikle ağız hijyeninin yetersiz olduğu hastalarda mevcut gingival inflamasyon belirginleşebilir ve periodontal hastalık ilerleyebilir. Bu nedenle antenatal takip sırasında sık dişeti kanaması, dişetlerinde belirgin şişlik veya ağız kokusu tarifleyen hastaların dental açıdan değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Gebelik sırasında yalnızca dişeti dokuları değil, mevcut dental hastalıkların klinik seyri de önem kazanır. Gebelik öncesinde fark edilmeyen veya tedavi edilmemiş çürükler, eski restorasyonların yetersizliği, diş çatlakları ve pulpal

hastalıklar gebelik sırasında ağrı veya hassasiyet ile belirgin hale gelebilir. Özellikle spontan başlayan, gece uykudan uyandıran, sıcak-soğuk uyaranlarla uzun süre devam eden veya çiğneme ile artan ağrılar basit bir hassasiyet olarak değerlendirilmemelidir. Bu tür yakınmalar pulpal veya periapikal bir patolojinin göstergesi olabilir ve hastanın dental muayene ile değerlendirilmesini gerektirir.

Kadın doğum uzmanı açısından burada önemli olan, hastanın tarif ettiği oral yakınmanın gebeliğin doğal bir parçası mı yoksa tedavi gerektiren bir dental hastalığın belirtisi mi olduğunu ayırt etmektir. Özellikle ağrıya şişlik, ateş, ağız açmada güçlük veya genel durum bozukluğu eşlik ediyorsa daha ileri bir dental enfeksiyon olasılığı düşünülmelidir. Bu nedenle oral semptomların varlığında gebeliğin ilerlemesi beklenmeden, klinik gerekliliğe göre dental değerlendirme yapılması gerekir.

2.1. Dental Çürük ve Diş Ağrısı

Gebelik sırasında beslenme düzenindeki değişiklikler, öğün ve atıştırma sıklığının artması, bulantı-kusma ve ağız ortamındaki asiditenin değişmesi çürük riskini artırabilir (ADA, 2025). Bunun yanında gebelik öncesinde mevcut olan ancak tedavi edilmemiş çürükler gebelik sırasında ilerleyerek dentin hassasiyetine, spontan diş ağrısına veya pulpal inflamasyona neden olabilir.

Kadın doğum uzmanı açısından burada önemli olan nokta, diş ağrısının basit ve geçici bir yakınma mı yoksa aktif bir dental hastalığın belirtisi mi olduğunun belirlenmesidir. Özellikle gece başlayan veya kendiliğinden ortaya çıkan şiddetli ağrı, sıcak-soğuk uyaranlarla uzun süre devam eden ağrı, çiğneme sırasında ağrı veya yüz bölgesinde şişlik bulunması ileri dental değerlendirme gerektirir.

Bu hastalarda ağrının gebelik sonuna kadar ertelenmesi her zaman doğru bir yaklaşım değildir. Ağrının altında ilerleyen pulpal veya periapikal bir enfeksiyon bulunabileceğinden, sorunun kaynağı belirlenmeli ve gerekli dental tedavi gebeliğin özellikleri dikkate alınarak planlanmalıdır.

2.2. Kanal Tedavisi Gereksinimi

Gebelik sırasında kadın doğum uzmanına yöneltilen önemli sorulardan biri de kanal tedavisinin yapılıp yapılamayacağıdır. Derin çürük, travma veya başarısız restorasyon sonucunda gelişen geri dönüşümsüz pulpitis veya periapikal patoloji, kanal tedavisini gerekli hale getirebilir.

Kanal tedavisinin gebelik nedeniyle otomatik olarak ertelenmesi, özellikle aktif ağrı veya enfeksiyon bulunan hastalarda uygun değildir. Tedavinin ertelenmesi pulpal nekroz, apikal periodontitis veya dental apsenin gelişmesine yol açabilir. Bu nedenle kanal tedavisinin gerekip gerekmediği, işlemin zamanlaması ve gerekli radyografik değerlendirme diş hekimi tarafından belirlenmelidir.

Kadın doğum uzmanının burada temel rolü, hastanın obstetrik durumunu değerlendirmek ve gerektiğinde diş hekimine komsülte etmektir. Dental açıdan gerekli bir endodontik tedavinin sırf gebelik nedeniyle geciktirilmemesi, anne ve bebek sağlığı açısından da önemlidir (Kuzekanani, 2023).

2.3. Dental Apse ve Akut Odontojenik Enfeksiyon

Dental apse, kadın doğum uzmanı açısından daha hızlı değerlendirmesini gerektiren oral sorunlardan biridir. Hastada diş ağrısına ek olarak dişeti veya yüzde şişlik, ateş, ağız açmada güçlük, yutma güçlüğü veya genel durum bozukluğu bulunması enfeksiyonun ilerlediğini düşündürebilir.

Bu durumda temel soru, enfeksiyonun yalnızca lokal bir dental problem olarak mı kaldığı, yoksa daha ileri bir yayılım riski taşıyıp taşımadığıdır. Dental apsenin tedavisi çoğu zaman enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılmasını gerektirir. Bu amaçla drenaj, endodontik tedavi veya gerekli durumlarda diş çekimi gündeme gelebilir. Antibiyotik kullanımı ise klinik bulgulara göre değerlendirilmelidir.

Gebelik, gerekli enfeksiyon tedavisinin ertelenmesi için tek başına bir gerekçe değildir. Aksine, aktif dental enfeksiyonun tedavi edilmeden bırakılması ağrı, beslenme bozukluğu ve enfeksiyonun çevre dokulara yayılması gibi sorunlara neden olabilir. Bu nedenle dental apse bulunan gebe hastanın hızlı biçimde diş hekimi tarafından değerlendirilmesi gerekir (Brizuela ve Daley, 2025).

2.4. Yirmi Yaş Dişi ve Perikoronitis

Gebelik sırasında karşılaşılabilecek bir başka sorun üçüncü molar, yani yirmi yaş dişi kaynaklı ağrı ve şişliktir. Özellikle kısmen sürmüş veya gömülü mandibular üçüncü molarlar çevresinde gelişen perikoronitis; ağrı, dişeti şişliği, kötü tat, ağız açmada güçlük ve zaman zaman ateş ile seyredebilir.

Yirmi yaş dişi ağrısı basit bir lokal ağrı olarak değerlendirilmemelidir. Özellikle tekrarlayan perikoronitis atakları veya çevre dokulara yayılan enfeksiyon bulunması durumunda dental değerlendirme gerekir. Dişin çekilmesinin gerekip gerekmediği, işlemin gebelik sırasında yapılıp yapılamayacağı ve görüntüleme ihtiyacı dental muayene sonucunda belirlenmelidir.

Asemptomatik ve komplikasyonsuz gömülü üçüncü molarların gebelik sırasında yalnızca gebelik nedeniyle cerrahi olarak uzaklaştırılması gerekmeyebilir. Buna karşılık akut enfeksiyon, ciddi ağrı veya ilerleyici inflamasyon bulunan hastalarda tedavinin doğum sonrasına otomatik olarak bırakılması uygun değildir. Bu nedenle karar, hastanın klinik bulguları ve gebeliğin özellikleri birlikte değerlendirilerek verilmelidir (Zhang ve ark., 2025).

2.5. Periodontal Hastalık ve Dişeti Problemleri

Gebelik sırasında hormonal değişikliklerin etkisiyle dişetlerinde inflamasyon artabilir (ADA, 2025). Dişeti kanaması, şişlik, hassasiyet ve ağız kokusu sık karşılaşılan yakınmalardır. Bunun yanında daha önce mevcut olan periodontal hastalık gebelik sırasında daha belirgin hale gelebilir.

Gebeliğe bağlı hormonal değişiklikler, dental plağa karşı gelişen inflamatuar yanıtı artırdığı için mevcut periodontal hastalığın klinik bulguları daha belirgin hale gelebilir. Bu dönemde gingival büyüme, spontan kanama, periodontal cep oluşumu ve periodontal apseler görülebilir. Ayrıca gebelikte gelişebilen

piyojenik granülom, özellikle dişetinde lokalize, kolay kanayan ve hızlı büyüyen bir lezyon olarak karşımıza çıkabilir (ADA, 2025; Flagler ve ark., 2022). Bu lezyonun gebelikle ilişkili olabileceği bilinmekle birlikte, klinik görünümünün değerlendirilmesi ve takip veya cerrahi tedavi gerekip gerekmediğinin belirlenmesi diş hekimi tarafından yapılmalıdır.

Özellikle periodontal cep oluşumu, diş mobilitesi, spontan dişeti kanaması veya tekrarlayan periodontal apseler bulunan hastalarda ayrıntılı periodontal değerlendirme yapılmalıdır. Periodontal hastalık ile erken doğum ve düşük doğum ağırlığı arasındaki olası ilişki nedeniyle bu hastalar yalnızca lokal bir ağız problemi olarak değerlendirilmemelidir (Teshome ve Yitayeh, 2016; Moliner-Sánchez ve ark., 2020). Bununla birlikte, periodontal hastalık ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin nedensel olup olmadığı kesin olarak ortaya konmuş değildir (Iheozor-Ejiofor ve ark., 2017; Montoya-Carralero ve ark., 2024).

Bu nedenle kadın doğum uzmanının periodontal hastalık saptanan hastada temel yaklaşımı, hastayı uygun dental değerlendirmeye yönlendirmek ve gerekli durumlarda gebelik takibi ve dental durumu birlikte değerlendirmektir.

2.6. Gebelikte Ortodontik Tedavi Gören Hastalar

Gebelik sırasında konsültasyon gerektirebilecek bir diğer durum, aktif ortodontik tedavi gören hastalardır. Gebelik tanısı alan bir hastada "Ortodontik tedaviye devam edilmeli mi?", "Braketler çıkarılmalı mı?" veya "Kontroller ertelenmeli mi?" gibi sorular ortaya çıkabilir.

Gebeliğin tek başına ortodontik tedavinin sonlandırılması için bir neden olması beklenmez. Ancak gebelik sırasında dişeti inflamasyonu ve gingival büyüme eğiliminin artabilmesi nedeniyle ağız hijyeninin daha dikkatli değerlendirilmesi gerekir. Braket ve diğer ortodontik apareyler dental plağın birikmesini kolaylaştırabileceğinden, gebelik sırasında periodontal sorunların ortaya çıkma ihtimali artabilir.

Ayrıca ortodontik tedavi sırasında radyografik değerlendirme ihtiyacı doğarsa, görüntülemenin gerçekten gerekli olup olmadığı ayrıca değerlendirilmelidir. Yeni bir ortodontik tedaviye gebelik sırasında başlanması ise hastanın klinik ihtiyacına göre planlanmalı; özellikle elektif ve kapsamlı radyografik değerlendirme gerektiren işlemler ile acil dental sorunlar birbirinden ayrılmalıdır.

Bu nedenle aktif ortodontik tedavi gören gebelerde kadın doğum uzmanının konsültasyon istemesinin temel nedeni çoğu zaman ortodontik tedavinin kendisi değil, gebelik sırasında ortaya çıkabilecek periodontal sorunlar, gerekli radyografiler veya dental işlemlerin güvenliği konusunda oluşan belirsizliktir (Singla ve ark., 2022).

2.7. Diş Çekimi Gereksinimi

Gebelik sırasında diş çekimi gereksinimi de kadın doğum uzmanının sık karşılaşabileceği bir konsültasyon nedenidir. İleri derecede harap olmuş, restoratif veya endodontik olarak tedavi edilemeyen dişler; tekrarlayan

enfeksiyon kaynağı oluşturan dişler veya ciddi periodontal destek kaybı bulunan dişler çekim adayı olabilir.

Burada kadın doğum uzmanının temel kaygısı, cerrahi işlemin ve lokal anestezinin gebelik açısından güvenli olup olmadığıdır. Klinik olarak gerekli dental cerrahinin gebelik nedeniyle gereksiz şekilde ertelenmesi önerilmez (Chrysochoou ve ark., 2024). Bununla birlikte, işlemin zamanlaması ve kapsamı hastanın gebelik haftası, obstetrik riskleri ve dental hastalığın aciliyeti dikkate alınarak belirlenmelidir.

Bu nedenle "gebe hastada diş çekilir mi?" sorusundan çok, "Bu dişin çekilmesi gerçekten gerekli mi ve geciktirilmesi hastaya daha fazla zarar verir mi?" sorusu klinik kararın temelini oluşturmalıdır.

2.8. Travma ve Kırık Dişler

Gebelik sırasında meydana gelen dental travmalar da konsültasyon nedeni olabilir. Diş kırılması, dental avulsiyon, travmaya bağlı pulpal hasar veya çene bölgesine alınan travma sonucunda ileri görüntüleme ve dental tedavi gerekebilir.

Bu hastalarda dental problemin yanı sıra travmanın obstetrik açıdan değerlendirilmesi de önemlidir. Özellikle ciddi travma öyküsü bulunan gebelerde kadın doğum uzmanı ile diş hekimi arasındaki iletişim önem kazanır. Dental görüntüleme gereksinimi bulunduğunda ise gerekli görüntülemenin gebelik nedeniyle otomatik olarak ertelenmemesi, klinik gereklilik temelinde karar verilmesi gerekir (Flagler ve ark., 2022).

2.9. Oral Lezyonlar ve Ayırıcı Tanı Gereksinimi

Gebelik sırasında ortaya çıkan her oral lezyon gebeliğe bağlı kabul edilmemelidir. Özellikle hızlı büyüyen, spontan kanayan, ülserasyon gösteren, uzun süre iyileşmeyen veya klinik görünümü atipik olan lezyonlarda diş hekimi veya ağız, diş ve çene cerrahisi tarafından değerlendirme yapılması gerekir (Banjar ve ark., 2023).

Gerekli durumlarda biyopsi ve histopatolojik inceleme planlanabilir. Bu noktada kadın doğum uzmanının görevi lezyonun gebelikle ilişkisini kesin olarak belirlemekten çok, olağandışı bir oral bulgu bulunduğunda hastayı uygun dental birime yönlendirmektir.

3. Radyografik Karar Sürecindeki Belirsizlik

Oral bir bulgu saptandıktan sonra ikinci önemli soru, ileri değerlendirme amacıyla radyografik görüntüleme gerekip gerekmediğidir. Özellikle gebelik söz konusu olduğunda, radyasyon maruziyeti hem hasta hem de hekim açısından karar sürecini zorlaştırabilmektedir.

Flagler ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımladığı tarihsel derlemede, dental radyografiler sırasında fetüsün maruz kaldığı radyasyon dozunun son derece düşük olduğu ve bu dozların teratojenik etki oluşturması beklenen düzeylerin çok altında kaldığı belirtilmiştir. Uygun teknik ve koruyucu önlemler kullanıldığında,

klinik olarak gerekli dental radyografilerin gebeliğin herhangi bir döneminde uygulanabileceği sonucuna ulaşılmıştır (Flagler ve ark., 2022).

Bununla birlikte, gebelikte dental radyografi konusunda hem hastalar hem de sağlık çalışanları arasında kaygı devam etmektedir. Bahanan ve arkadaşlarının çalışmasında, gebelerin önemli bir bölümünün dental görüntülemenin fetüs üzerindeki olası etkileri konusunda endişe taşıdığı ve bu endişenin bazı kadınların dental tedaviyi ertelemesine yol açabildiği bildirilmiştir (Bahanan ve ark., 2021). Oglat ve Hasan tarafından yapılan çalışmada da tıp alanında çalışan veya eğitim gören kadınların dental görüntüleme konusundaki bilgi düzeylerinin yeterli olmadığı gösterilmiştir (Oglat ve Hasan, 2022).

Bu nedenle kadın doğum uzmanı açısından temel soru yalnızca "radyografi çekilebilir mi?" değildir. Asıl soru, bu görüntülemenin gerçekten gerekli olup olmadığı, ertelenip ertelenemeyeceği ve mevcut klinik durum için hangi görüntüleme yönteminin uygun olduğudur. Bu değerlendirme, dental görüntüleme konusunda deneyimli diş hekimi ve gerektiğinde ağız, diş ve çene radyoloğu tarafından yapılmalıdır.

4. Hastanın Kaygısının Yönetilmesi

Gebelik sırasında hastalar, kendi sağlıklarıyla ilgili kararların fetüs üzerindeki olası etkileri konusunda daha hassas davranabilmektedir. Bu durum dental tedavi ve özellikle radyografik incelemeler söz konusu olduğunda daha belirgin hale gelebilir.

Gebelerin dental radyasyon konusunda yeterli bilgiye sahip olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Journal of Clinical and Diagnostic Research'te yayımlanan bir çalışmada, gebelerin önemli bir bölümünün dental radyasyonun olası riskleri konusunda yeterli bilgiye sahip olmadığı bildirilmiştir ("Awareness Regarding Dental Radiation Hazards," 2022).

Bu nedenle hasta kadın doğum uzmanına "Bu röntgen bebeğime zarar verir mi?" veya "Dişimin çekilmesi gebeliğimi etkiler mi?" şeklinde sorular yöneltebilir. Kadın doğum uzmanı bu sorulara genel bir güvence vermek yerine, işlemin niteliği ve dental gerekliliği konusunda ilgili uzmanla birlikte karar vermeyi tercih edebilir.

Burada konsültasyonun amacı yalnızca bir tedavi kararına ulaşmak değildir. Hastanın doğru bilgilendirilmesi ve gereksiz endişenin önlenmesi de önemlidir. Dental görüntüleme konusunda duyulan kaygının tedavinin ertelenmesine neden olabileceği gösterildiğinden (Bahanan ve ark., 2021), uygun bilgilendirme hastanın gerekli dental bakıma zamanında ulaşmasına da katkı sağlayabilir.

5. Acil ve Elektif Durumun Ayrımı

Kadın doğum uzmanının karşılaştığı önemli sorunlardan biri de dental problemin aciliyetini belirlemektir. Özellikle diş apsesi, şiddetli ve kontrol edilemeyen ağrı, ilerleyici enfeksiyon veya ciddi periodontal inflamasyon bulunan bir gebede tedavinin ertelenip ertelenemeyeceği konusunda karar verilmesi gerekebilir.

Gebelik, gerekli dental tedavilerin rutin olarak ertelenmesi için tek başına bir neden değildir. Gerekli radyografik incelemeler, uygun lokal anestezi ve endikasyon bulunan durumlarda ilaç tedavileri, gebeliğin özellikleri dikkate alınarak uygulanabilir (Chrysochoou ve ark.,2024).

Radyasyonun olası biyolojik etkileri doz ve gebelik haftası ile ilişkilidir. Bununla birlikte, dental radyografilerde kullanılan dozların fetal zarar oluşturduğu bilinen eşiklerin oldukça altında olması nedeniyle, klinik olarak gerekli görüntülemelerin gebelik nedeniyle otomatik olarak ertelenmesi önerilmemektedir (Flagler ve ark., 2022; Chrysochoou ve ark.,2024).

Özellikle aktif dental enfeksiyonlarda tedavinin gereksiz yere geciktirilmesi doğru değildir. Enfeksiyonun ilerlemesi, ağrının kontrol edilememesi ve hastanın genel durumunun bozulması hem anne hem de gebelik açısından daha önemli bir klinik sorun oluşturabilir. Bu nedenle kadın doğum uzmanının dental problemin acil mi yoksa elektif mi olduğunu belirlemesi gereken durumlarda diş hekimi ile hızlı iletişim kurması önem taşır.

6. Sistemik Komplikasyon İhtimali

Periodontal hastalık ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılmaktadır. Özellikle erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile periodontal hastalık arasındaki olası ilişki birçok çalışmada değerlendirilmiştir.

Teshome ve Yitayeh tarafından yapılan sistematik derlemede, periodontal hastalık ile preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, çalışmalarda kullanılan periodontal hastalık tanımlarının birbirinden farklı olması ve takip sürelerinin sınırlı olması nedeniyle daha güçlü kanıtlara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Teshome ve Yitayeh, 2016). Moliner-Sánchez ve arkadaşlarının meta-analizinde ise periodontal hastalığı bulunan gebelerde erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Moliner-Sánchez ve ark., 2020).

Bununla birlikte, periodontal hastalığın tedavi edilmesinin olumsuz gebelik sonuçlarını önleyip önlemediği konusunda aynı düzeyde kesin kanıt bulunmamaktadır. Cochrane derlemesi ve daha yakın tarihli sistematik derleme ve meta-analizlerde, periodontal tedavinin preterm doğum ve diğer olumsuz gebelik sonuçları üzerindeki etkisine ilişkin kanıtların kesin olmadığı belirtilmiştir (Iheozor-Ejiofor ve ark., 2017; Montoya-Carralero ve ark., 2024). Bansal ve arkadaşları da maternal periodontal durum ile düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkinin klinik açıdan önemli olmakla birlikte, nedensel mekanizmanın tam olarak açıklığa kavuşmadığını bildirmiştir (Bansal ve ark., 2013).

Bu nedenle gebede periodontal hastalık veya ciddi dental enfeksiyon saptandığında, kadın doğum uzmanının bu durumu yalnızca lokal bir ağız problemi olarak değerlendirmemesi gerekir. Ancak periodontal hastalığın gebelik üzerindeki etkisinin boyutunu belirlemek de tek başına obstetrik değerlendirme ile mümkün değildir. Bu noktada dental ve obstetrik değerlendirme birlikte yürütülmelidir.

7. Teknik Bilgi Sınırlılığı

Kadın doğum uzmanının dental konsültasyon istemesinin bir diğer nedeni, dental radyoloji, dental farmakoloji, lokal anestezi ve dental tedavi prosedürlerinin kendi uzmanlık alanının dışında kalmasıdır.

Gebelikte ağrı ve enfeksiyon tedavisinde kullanılabilecek ilaçların seçimi, gebelik haftası ve hastanın klinik durumuna göre değişmektedir. ADA'nın gebelikte oral sağlık konusundaki kaynağında da belirtildiği üzere, gebelikte ilaç güvenliği konusunda geçmişte kullanılan sınıflandırmalar zaman içinde değiştirilmiş ve FDA 2015 yılında eski gebelik kategorilerini kaldırmıştır (ADA, 2025). Bu nedenle ilaç seçiminin yalnızca eski kategorik sınıflamalara dayanarak yapılması uygun değildir.

Kadın doğum uzmanı gebeliğin obstetrik risklerini değerlendirmede, diş hekimi ise dental hastalığın tanı ve tedavisinde temel sorumluluğa sahiptir. Bu nedenle dental tedavinin gebelik üzerindeki olası etkileri söz konusu olduğunda kararın iki uzmanlık alanının bilgileri birleştirilerek verilmesi en doğru yaklaşımdır.

Bu durum bir bilgi eksikliği olarak görülmemelidir. Tersine, farklı uzmanlık alanlarının kendi sınırlarını bilmesi hasta güvenliğinin temel unsurlarından biridir. Diş hekimi de gebeliğe özgü obstetrik riskleri kadın doğum uzmanı kadar ayrıntılı değerlendiremez. Dolayısıyla konsültasyon, iki uzmanlık alanının birbirini tamamladığı doğal bir klinik süreçtir (Chrysochoou ve ark., 2024).

8. Klinik Sorumluluk ve Paylaşılan Karar Verme

Gebelikte dental bir işlem planlanırken karar yalnızca işlemin yapılabilir olup olmadığı üzerinden verilmemelidir. İşlemin gerekliliği, ertelenmesinin olası sonuçları, gebelik haftası, hastanın obstetrik durumu ve dental problemin aciliyeti birlikte değerlendirilmelidir.

ACOG, kadın doğum uzmanları ile diş hekimlerinin gebelik boyunca oral sağlığın korunması konusunda birlikte çalışmasının önemini vurgulamaktadır (ACOG, 2013). Bu yaklaşım, özellikle invaziv dental işlemler, radyografik görüntüleme, ilaç kullanımı veya aktif enfeksiyon bulunan hastalarda önem kazanmaktadır.

Kadın doğum uzmanının dental konsültasyon istemesi, her durumda işlemin önünde bir engel oluşturmak anlamına gelmemelidir. Aksine amaç, gerekli tedavinin gereksiz yere ertelenmesini önlemek ve tedavinin gebeliğin özellikleri dikkate alınarak güvenli biçimde planlanmasını sağlamaktır. Bu nedenle konsültasyonun temelinde “izin verme” anlayışından çok, birlikte karar verme yaklaşımı bulunmalıdır.

9. Sonuç

Gebelik sırasında kadın doğum uzmanının diş hekimine veya ağız, diş ve çene radyoloğuna konsültasyon istemesinin birçok nedeni vardır. En sık karşılaşılan nedenler; gebelik sırasında ortaya çıkan veya mevcut olan oral bulgular, dental

radyografi gereksinimi, dental tedavinin zamanlaması, hastanın radyasyon ve tedavi konusundaki kaygıları, akut enfeksiyonların değerlendirilmesi ve periodontal hastalıkların gebelikle olası ilişkileridir (ACOG, 2013; ADA, 2025; Bahanan ve ark., 2021; Bansal ve ark., 2013; Flagler ve ark., 2022; Iheozor-Ejiofor ve ark., 2017; Moliner-Sánchez ve ark., 2020; Montoya-Carralero ve ark., 2024; Oglat ve Hasan, 2022; Teshome ve Yitayeh, 2016).

Kadın doğum uzmanı açısından konsültasyonun temel nedeni, oral hastalığın önemsenmemesi değil, dental hastalığın tanı ve tedavisinin farklı bir uzmanlık alanının sorumluluğunda olmasıdır. Özellikle radyografik görüntüleme ve dental tedavi söz konusu olduğunda, "gerekli mi, ertelenebilir mi ve gebelik açısından güvenli mi?" sorularının birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Bu nedenle oral sağlık değerlendirmesinin antenatal bakımın dışında bırakılması yerine, gebeliğin ilk değerlendirmesinden itibaren bakımın bir parçası haline getirilmesi daha uygun olacaktır. ACOG'un önerileri doğrultusunda ilk antenatal değerlendirmede oral sağlıkla ilgili temel soruların rutin olarak sorulması ve gerekli durumlarda diş hekimine yönlendirme yapılması, gebelerin dental sorunlarının erken dönemde belirlenmesini sağlayabilir (ACOG, 2013).

Sonuç olarak kadın doğum uzmanı ile diş hekimi arasındaki iletişim yalnızca sorun ortaya çıktığında yapılan bir konsültasyonla sınırlı kalmamalıdır. Özellikle dental enfeksiyon, radyografik görüntüleme veya invaziv tedavi gerektiren durumlarda hızlı ve standart bir konsültasyon sürecinin oluşturulması, hem gereksiz tedavi gecikmelerinin hem de gereksiz kaygıların önlenmesine yardımcı olacaktır. Gebelikte oral sağlık, obstetrik bakımın dışında değil, onun tamamlayıcı bir parçası olarak ele alınmalıdır.

Kaynaklar

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2013). Oral health care during pregnancy and through the lifespan (Committee Opinion No. 569). *Obstetrics & Gynecology*, *122*(2), 417–422.

American Dental Association. (2025). *Pregnancy*. ADA Library, Oral Health Topics.

Awareness regarding dental radiation hazards among pregnant women. (2022). *Journal of Clinical and Diagnostic Research*.

Bahanan, L., Tehsin, A., Mousa, R., Albadi, M., Barayan, M., Khan, E., & Khalifah, H. (2021). Women's awareness regarding the use of dental imaging during pregnancy. *BMC Oral Health*.

Banjar, A., Al-Masri, N., Akil, A., Demyati, A., & Abed, H. (2023). Aggressive pyogenic granuloma mimicking a malignant lesion: case report and review. *Journal of the Irish Dental Association*.

Bansal, M., Khatri, M., Kumar, A., & Bhatia, G. (2013). Relationship between maternal periodontal status and preterm low birth weight. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, *6*(3-4), 135–140.

Brizuela, M., & Daley, J. O. (2025). Oral Facial Infection of Dental Origin: A Guide for the Medical Practitioner. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Chrysochoou, G., Androulidaki, E., Panayotidis, C., & Antoniadou, M. (2024). Revisiting prenatal dental care practices—a comprehensive review. *Online Journal of Dentistry & Oral Health*, *7*(4), 000669.

Flagler, C. K., Troici, C. M., & Rathore, S. A. (2022). A historical review of the effects of dental radiography on pregnant patients. *Journal of the American Dental Association*, *153*(10), 989–995.

Iheozor-Ejiofor, Z., Middleton, P., Esposito, M., & Glenny, A. M. (2017). Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *6*, CD005297.

Kuzekanani, M. (2023). Latest Concepts in Endodontic Management of Pregnant Patients. *International Journal of Dentistry*, *2023*, 9714515.

Moliner-Sánchez, C. A., Iranzo-Cortés, J. E., Almerich-Silla, J. M., Bellot-Arcís, C., Ortolá-Siscar, J. C., Montiel-Company, J. M., & Almerich-Torres, T. (2020). Effect of per capita income on the relationship between periodontal disease during pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight newborn: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(21), 8015.

Montoya-Carralero, J. M., Ávila-Villasmil, R., Sánchez-Pérez, A., Jornet-García, A., Terrer-Alonso, E., & Moya-Villaescusa, M. J. (2024). Relationship between

periodontal disease and preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, *29*(6), e857–e865.

Oglat, A. A., & Hasan, H. (2022). Jordanian women's (studying or working in medical fields) awareness in terms of the use of dental imaging during pregnancy. *BMC Oral Health*.

Singla, S., Kamboj, M., Gupta, P., Lehl, G., & Talwar, M. (2022). Clinical evaluation of periodontal status in subjects with multibracket appliances and the role of age and gender during initial months of fixed orthodontic treatment. *Journal of Indian Society of Periodontology*, *26*(4), 353–358.

Teshome, A., & Yitayeh, A. (2016). Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: Systematic review. *Pan African Medical Journal*, *24*, 215.

Zhang, J., Zhou, C., Zheng, L., Wang, J., Xia, B., Zhao, W., Wei, X., Huang, Z., Chen, X., Ge, S., Yan, F., Zhou, J., Xuan, K., Wu, L. A., Cao, Z., Yuan, G., Zhao, J., Chen, Z., Zhang, L., You, Y., … Guo, W. (2025). Expert consensus on the treatment of oral diseases in pregnant women and infants. *International Journal of Oral Science*, *17*(1), 62.

BÖLÜM 2

Nutrigenetik ve Nutrigenom

Beyza Nur Can[1]

Ahmet Güner[2]

[1] Diyetisyen, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Fakültesi, Besin, Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0001-3802-4193

[2] Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-9661-555X

1. GİRİŞ

Son yirmi yılda moleküler biyoloji, genetik ve beslenme bilimlerinde yaşanan gelişmeler, beslenmenin organizma üzerindeki etkilerinin bireyler arası önemli farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu farklılıkların yalnızca çevresel değişkenlerle açıklanamaması, besinlerin metabolik etkilerini modüle eden genetik varyasyonların beslenme araştırmalarındaki önemini artırmıştır. Bu çerçevede, besin bileşenleri ile genom arasındaki çift yönlü etkileşimi inceleyen nutrigenetik ve nutrigenomik disiplinleri, beslenme biliminin klasik paradigmasını yeniden tanımlayan iki temel araştırma alanı hâline gelmiştir.

Nutrigenetik, bireyler arasındaki genetik farklılıkların besin ögelerinin sindirim, emilim, metabolizma ve biyolojik etkilerini nasıl değiştirdiğini genom ölçeğinde inceleyen bir yaklaşıma sahiptir. Tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) karakterizasyonu ile başlayan bu yaklaşım, genetik varyasyonların lipit metabolizması, enerji homeostazı, oksidatif stres yanıtı ve vitamin-mineral metabolizması gibi temel fizyolojik süreçler üzerindeki düzenleyici rolünü açıklığa kavuşturmuştur. Bununla birlikte, nutrigenomik; besin bileşenlerinin hücresel sinyal iletim ağları, transkripsiyon faktörleri, epigenetik düzenleme mekanizmaları ve gen ifadeleri üzerindeki etkilerini sistem biyolojisi bakış açısıyla değerlendirmektedir. Bu nedenle nutrigenomik araştırmalar, besinlerin yalnızca metabolik bir substrat olduğunu varsayan geleneksel görüşü aşarak, besinleri hücresel iletişimde aktif bir biyokimyasal düzenleyici olarak konumlandırmaktadır.

İnsan Genom Projesi(İGP)'nin tamamlanması, yüksek verimli omik platformlarının (örn., GWAS: Genom Wide Association Study(Genom çapında ilişki çalışması), RNA-Seq, kromatin erişilebilirliği analizleri, proteomik ve metabolomik profilleme) yaygınlaşması ve biyoinformatik analiz kapasitesinin gelişmesi, beslenme-genom etkileşimlerine ilişkin mekanistik bilgiyi hızla genişletmiştir. Özellikle FTO, APOA5, PPARA, PPARG, MTHFR, TCF7L2 ve CLOCK gibi genlerde tanımlanan fonksiyonel varyasyonlar, bireylerin lipit profilleri, glisemik yanıtları, inflamatuvar durumları ve obezite riskleri üzerinde belirgin etkiler göstermektedir. Bu bulgular, beslenmeye verilen yanıtın yalnızca davranışsal ve çevresel faktörler tarafından değil, aynı zamanda genetik altyapı ve epigenetik duyarlılık tarafından da belirlendiğini göstermektedir.

Nutrigenomik, besin bileşenlerinin gen ekspresyonunu nasıl düzenlediğini açıklarken, ligand-bağımlı nükleer reseptörleri (örn., PPAR'lar, LXR, FXR, RXR), transkripsiyon faktörlerinin (örn., SREBP, NF-κB, ChREBP) DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kromatinin yeniden şekillenmesi gibi epigenetik modüllerin beslenmeye duyarlı hedef yapılar olduğunuda göstermiştir. Yağ asitleri, vitaminler, polifenoller ve kısa zincirli yağ asitleri gibi biyoaktif bileşenlerin bu düzenleyici ağlar üzerindeki etkileri, metabolik hastalıkların patofizyolojisinde beslenmenin moleküler rolünü daha görünür kılmıştır. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasının metabolik ürünlerinin özellikle de bütirat, propiyonat ve asetatın hem epigenetik düzenleme hem de gen ekspresyonu üzerinde belirgin

etkiler göstermesi, beslenme genom mikrobiyota ekseninin bütüncül bir biyolojik sistem olarak ele alınmasını zorunlu kılmaktadır.

Bu bilgiler ışığında nutrigenetik ve nutrigenomik, kronik hastalıkların epidemiyolojisini açıklamada giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Obezite, tip 2 diyabet, kardiyometabolik hastalıklar ve bazı kanser türlerinin heterojen klinik seyri, büyük ölçüde genetik varyasyonlar ile beslenme bileşenleri arasındaki etkileşimlere dayanmaktadır. Literatürde giderek artan sayıda çalışma, genetik risk skorları, mikrobiyota çeşitliliği, epigenetik profiller ve diyet kalıpları arasındaki ilişkilerin klinik sonuçlarla bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, mevcut kanıtların çoğu ilişkisel olduğundan; etki mekanizmalarının daha detaylı aydınlatılması için geniş örneklemli prospektif kohort çalışmaları ve kontrollü müdahale araştırmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu bağlamda nutrigenetik ve nutrigenomik alanları, yalnızca biyolojik mekanizmaların anlaşılmasını değil, aynı zamanda bireye özgü, genom temelli beslenme müdahalelerinin geliştirilmesini hedefleyen kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımının bilimsel temelini oluşturmaktadır. Bu yaklaşım, metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde klasik popülasyon-genel beslenme önerilerinin ötesinde, daha hassas ve etkili stratejilerin geliştirilmesine imkan tanımaktadır.

2. NUTRİGENETİK: GENETİK YAPIYA GÖRE BESLENME

2.1. Nutrigenetik Kavramı ve Tanımı

Nutrigenetik ve nutrigenomik terimlerinin sağlık alanındaki literatürde kullanımı yirmi birinci yüzyılın ilk on yılında önemli ölçüde artmış olmakla birlikte, özellikle nutrigenetik için kavramsal arka plan, yirminci yüzyıldan itibaren literatürde mevcuttur. Bu bağlamda klasik genetikteki ilk çalışmaların çoğu, tek hücrelilerden çok hücrelilere kadar çeşitli organizmalardaki beslenme gereksinimlerinin genetik olarak belirlenmesi üzerine olmuştur. Ancak, nutrigenetik terimi sağlık literatürüne 1975 yılında Richard Brennanın nutrigenetik kavramını kullanmasıyla girmiştir. Günümüzde nutrigenetik ve nutrigenomik, sağlık sektöründe köklü bir uzmanlık gerektiren bir çalışma alanı olmuştur. Bu alanla ilgili 2005 yılında kurulan ve dünya çapında yıllık konferanslar düzenleyen Uluslararası Nutrigenetik ve Nutrigenomik Derneğinin sponsorluğunda, Nutrigenetik ve Nutrigenomik Dergisi 2007 yılında yayın hayatına başlamıştır (Marcum 2020).

Modern bilim sağlıklı bir yaşamın sürdürülebilmesi için besin öğelerinin tüketilmesinin yanı sıra, her besin ögesinin belirli miktarlarda tüketilmesinin sağlık için gerekli olduğunun anlaşılmasına yol açmıştır. Böylece diyet önerileri, beslenme epidemiyolojisi ve besinlerin hastalıkların ortaya çıkmasına doğrudan katkıda bulunabileceği gibi kavramlara yol açmıştır. Bu bağlamda, insan gelişimi hem çevresel etkiler (örn., beslenme, sigara, eğitim, fiziksel aktivite) hem de genetik faktörlerden etkilenir anlayışından hareketle, sağlığın korunması ve sürdürülmesi için her iki yönün de dikkate alınması gerektiği fikri günümüzde bilimsel olarak kabul görmektedir. Çünkü geçmişteki deneysel tasarımlar

genellikle tek bir faktöre özgüdür; diğer bir ifadeyle genler veya çevre analiz edilir, ancak ikisi aynı anda analiz edilmez (Mutch ve ark 2005).

Nutrigenetik, besinlere verilen farklı yanıtlarla ilişkili gen varyantlarını tanımlama, karakterize etme ve bu varyasyonu hastalık durumlarıyla ilişkilendirme bilimini temsil eder. Temel amacı, genetik varyasyonun, özellikle SNP olarak, bir bireyin tükettiği gıdalara verdiği yanıt üzerindeki etkisini, özellikle de genetik varyasyonun bir bireyin metabolik durumunu nasıl etkilediğini araştırmaktır. Nutrigenetik geleneksel olarak GWAS kullanarak SNP'leri ve ilgili haplotipleri belirleyerek genetik polimorfizmlerle ilgilenmektedir (Marcum 2020). SNP analizi, beslenmenin insan sağlığı ve hastalıklarındaki rolünü araştırmak için güçlü bir moleküler araç sağlamaktadır. Klinik, metabolik ve epidemiyolojik çalışmalarda dikkate alınması, optimal diyetlerin tanımlanmasına muazzam bir katkıda bulunabilir. Besinlerin genom üzerindeki potansiyel etkisi açıkça küçümsenemez; çünkü aday veya duyarlılık genleri olarak adlandırılan genler diyete karşı daha yüksek duyarlılığa sahiplerdir. (Mutch ve ark 2005). Bu aday genlerin tanımlanması genellikle aşağıdaki koşullardan bir veya daha fazlasını karşılar:

1. Bir hastalık durumunda kronik olarak aktive olan ve daha önce diyet müdahalesine duyarlı olduğu gösterilmiş genler.

2. İşlevsel olarak önemli varyasyonlara sahip genler.

3. Biyolojik basamaklarda önemli bir hiyerarşik role sahip genler.

4. Popülasyonda oldukça yaygın olan polimorfizmler.

5. Klinik çalışmaları kolaylaştıran ilişkili biyobelirteçlere sahip genler.

Nutrigenetik, klinisyenlerin belirli bir birey için optimal beslenmeyi, diğer bir ifadeyle kişiselleştirilmiş beslenmeyi belirlemelerine yardımcı olacak kritik öneme sahip bilgiler sağlayacaktır (Mishra ve ark 2022).

2.2. Genetik Varyasyonların Beslenme Üzerindeki Rolü

Genom ilişki çalışmalar (genotipler ile fenotipler arasındaki ilişkileri belirleme) ve tüm genom analizi (tüm genomun genetik bir görünümünü/haritasını sağlama), diyet tavsiyesi üzerine bireysel sonuçları etkileyen bir dizi genetik varyantın tanımlanmasına katkıda bulunmuştur. Bu varyantlar; enerji alımı, iştah, lipit metabolizması, yağ oluşumu, inflamasyon ve insülin direnciyle ilgili genlerde yer almaktadır (Farhud ve ark 2010).

Son yıllarda obezitenin artan yaygınlığı, her bir risk aleli için eşit kişisel koşullar altında yaklaşık 1-2 kg'lık bir ağırlık değişimi ile vücut kompozisyonunu etkilediği gösterilen polimorfizmleri olan FTO geni gibi enerji homeostazından sorumlu genlerin araştırılmasına yol açmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda, yüksek yağ ve düşük lif alımları FTO geni rs9939609 polimorfizminin risk aleli (A) ile ilişkilendirilmiştir. FTO geninin rs9930609 varyantı ile yeme davranışı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Şili'li çocuklarda kesitsel bir çalışma yürütülmüştür. A alelinin aşırı kilolu taşıyıcıları, gıda duyarlılığı, duygusal aşırı

yeme, gıdadan keyif alma ve gıda seçimi alt ölçeklerinde daha yüksek puanlar göstermiştir. Bunun aksine hem tokluk tepkisi hem de yemede yavaşlık açısından daha düşük puan almıştır. FTO genindeki rs7204609 polimorfizminin C alelinin, enerji ve besin alımından bağımsız olarak metabolik sendrom, özellikle morbid obezite ve mikroalbüminüri varlığı olasılığını artırdığını göstermiştir. Obezite ve diğer kardiyometabolik hastalıkların daha yüksek yaygınlığı, sirkadiyen ritimleri yöneten transkripsiyonel/translasyonel geri bildirim döngülerini etkileyen sirkadiyenle ilişkili genlerdeki varyantlarla da ilişkilendirilmiştir. Nitekim nutrigenetik araştırmalar, hastalık riskini düzenlemeyi ve beslenme programlarına verilen yanıtlardaki bireysel farklılıkları hesaba katmayı amaçlayan sirkadiyenle ilişkili genler ve besinler arasındaki etkileşimlerin incelenmesine odaklanmıştır. Bu nedenle, CRY, PER, BMAL ve REV-ERB varyantları vücut ağırlığında, besin alımında veya tip 2 diyabette değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Özellikle, CLOCK varyantları rs3749474 ve rs1801260, kilo verme programına alınan aşırı kilolu ve obez bir İspanyol popülasyonunda daha yüksek vücut ağırlığıyla ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de aşırı kilolu katılımcılarla yapılan bir çalışmada, CLOCK rs3749474 ve rs1801260 SNP'leri ile CLOCK rs4580704 SNP'si arasında toplam enerji alımıyla bir ilişki olduğu bulunmuştur (Ramos-Lopez ve ark 2025).

Nutrigenetiğin bir diğer örneği, MTHFR (Metilentetrahidrofolat Redüktaz) C677T polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık (CVD: Cardio Vasculer Disaes) riski arasındaki yakın ilişkiyle ilgilidir. Bu varyant, MTHFR enziminin aktivitesini azaltır ve hiperhomosisteinemiye, düşük folat seviyelerine ve çeşitli CVD'lere katkıda bulunur (Ramos-Lopez ve ark 2025).

Genetik polimorfizmler, kimyasalların ve metabolitlerinin etkinliğini etkileyen enzimatik aktivite değişiklikleri gibi çevresel unsurlara verilen yanıtı etkileyebilir. Ayrıca, metabolik bozukluklar genetik varyasyonların diyete olan etkisinin diğer örnekleridir. Bu bağlamda galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz geni, fenilalanin hidroksilaz geni ve Glikoz-6-fosfat dehidrojenize genindeki farklı mutasyonlar sırasıyla Galaktozemi, Fenilketonüri (PKU) ve Favizm hastalıklarına yol açmıştır. Glutatyon peroksit, gen polimorfizmi için başka bir örnektir. Glutatyon peroksit, antioksidan görevi gören selenyum bağımlı bir enzimdir. İnsan glutatyon peroksitlerinin 198. kodonundaki polimorfizm, prolinin lösin amino asidiyle yer değiştirmesine neden olur. Bu durum akciğer kanseri riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Araştırmacılar, ‘‘Pro/Lue’’ genotipli kişilerin akciğer kanseri riskinin %80, ‘‘Lue/Lue’’ genotipli kişilerin ise ‘‘Pro/Pro’’ genotipli kişilere kıyasla %130 daha fazla risk altında olduğunu göstermiştir. Lösin kodlayan alel, selenyum takviyesi nedeniyle artan aktiviteye prolin içeren alele kıyasla daha az duyarlıdır. Nitekim yapılan bazı çalışmalarda selenyum takviyesi ile insanlarda karaciğer, kolon, prostat ve akciğer kanseri görülme sıklığının azalması arasındaki ilişki gösterilmiştir. Manganez süper oksit dismutaz (MnSOD), reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunda önemli bir rol oynayan mitokondriyal bir enzimdir. Bu enzimdeki valinin alanine yer

değiştirmesi polimorfizmi, mitokondriye taşınmasını değiştirir ve bu da meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Farhud ve ark 2010).

2.3. Nutrigenetik Testler ve Uygulamaları

Genetik testler (GT), biyolojik bir örnekten, bir geni oluşturan DNA veya RNA'yı doğrudan inceleyebilen (doğrudan test), hastalığa neden olan genle birlikte kalıtımsal belirteçleri gözlemleyebilen (bağlantı testi), genlerin protein ürünlerini inceleyebilen (biyokimyasal test) veya tüm kromozomu inceleyebilen (sitogenetik test) testlerdir. GT'nin her biri farklı bir amaca sahip olup çeşitli türleri vardır; Bunlar: Yenidoğan taraması, taşıyıcı testi, doğum öncesi tanı testi, genetik testler, öngörücü genetik test ve adli testtir. Bunlar arasında tanısal GT, semptomatik bir bireyin hastalığını doğrulamak için kullanılır. Öte yandan öngörücü GT, bir kişinin belirli bir hastalığı veya klinik durumu geliştirme riskini artıran genetik varyasyonları belirler. GT'nin klinik faydası, genetik varyantın hastalığın tanısına, prognozuna veya yönetimine ne kadar katkıda bulunabileceği hakkında elde edilen kanıtlara bağlıdır (Duarte ve ark 2024).

İGP'nin 2003 yılında tamamlanmasının ardından, araştırmalar genetik varyasyonların, özellikle SNP'lerin ve hastalık risklerinin araştırılmasını daha da ilerletmiştir. Mikrodizi teknolojisinin ve GWAS'ın kolaylığıyla ilişkilendirilen bu gerçek, reçete veya tıbbi sevk gerektirmeden doğrudan tüketiciye genetik testin (Direct-to-Consumer Genetic Testing, DTC-GT) ortaya çıkmasını ve ticarileşmesini hızlandırmıştır. DTC-GT ayrıca uygulanması çok basit bir test olduğundan evde genetik test veya evde DNA testi olarak da adlandırılır (Jiang ve ark 2023). Bunlar tanı testleri değil, bireylerin Alzheimer hastalığı, kanser, diyabet ve CVD gibi belirli hastalıklara veya klinik durumlara yönelik risk düzeyini veya genetik duyarlılığını değerlendiren testlerdir. DTC-GT'yi gerçekleştirmek için tüketiciler test kitlerini daha yaygın olarak çevrimiçi, mağazalardan ve e-posta veya telefonla satın alırlar. Adım adım talimatlarla tüketiciler biyolojik örneklerini (genellikle tükürük) toplar, verilerini posta yoluyla şirkete gönderir ve laboratuvar sonuçlarını e-posta yoluyla veya hesap kaydı üzerine çevrimiçi bir platformda alırlar. Nutrigenetik testleri, monogenik veya poligenik değişikliklerle ilgili genetik varyasyonları (örn., SNP) değerlendirdikleri ve daha kişiselleştirilmiş beslenme rehberliğine katkıda bulundukları için nutrigenetiğe odaklanmış DTC-GT testleri olarak bilinmektedir. Bu bağlamda, belirli genotipler kullanılarak, besin ögelerine (örn., kafein, laktoz, glüten) karşı intolerans ve hassasiyete yatkınlık veya duyarlılık, enerji ve besin metabolizmasındaki değişiklikler (örn., yağ asitleri, folat), obezite ve belirli vitamin ve minerallere yönelik diyet ihtiyaçlarını doğrulamak mümkündür (Guasch-Ferré ve ark 2018). Öngörücü nutrigenetik testlerinde en çok araştırılan özellikler, mikro besinler kategorisine aittir. 2020 yılında, on üç şirket D vitamini metabolizmasıyla ilişkili genetik varyantlar için DNA testi, on şirket C vitamini için ve dokuz şirket B12, A ve B6 vitaminleri için DNA testi sağlamıştır. Mineraller arasında, demir metabolizması dört şirket tarafından en çok test edilendir. Makro besin metabolizması ile ilgili olarak lipit metabolizması testleri on üç şirket, karbonhidrat ve protein metabolizması testleri sırasıyla altı

şirket ve bir şirket tarafından yapılmaktadır. Laktoz intoleransı ve kafein metabolizması testleri en çok talep edilen testlerdir (Duarte ve ark 2024).

Poligenik risk puanlarının (PRS) belirli bir fenotipe sahip olma riskini değerlendirebilmesi için güçlü istatistiksel araçlar oluşturulmuştur. PRS, birden fazla ilişkili genetik varyantı tek bir puanda birleştirerek, popülasyondaki sıklıklarını ve belirli bir özellik üzerindeki tahmini etkilerini ağırlıklandırır. Obeziteyle ilişkili genetik varyantların kümülatif etkisinden türetilen PRS, bu rahatsızlığı geliştirme riskini tahmin etmeye yardımcı olabilir. Dolayısıyla PRS, obezitenin genetik riskini anlamada umut verici bir ilerlemeyi temsil eder. PRS'ye ek olarak, Poligenik skor (PGS) şu anda tartışılmaktadır. PGS bazıları tarafından PRS ile eşanlamlı olarak kabul edilmesine rağmen, nadir veya yaygın varyantları da içeren ve risk analizinin geçerli olmadığı durumlarda kullanılabilen daha kapsamlı bir terimdir. Ayrıca PGS, DTC-GT'nin kapsamı ve rolüne ilişkin anlayışı genişletme potansiyeline sahiptir (Duarte ve ark 2024).

3. NUTRİGENOM: BESLENMENİN GEN ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

3.1. Nutrigenom Kavramı ve Tanımı

Bitkisel ve hayvansal kaynaklı gıdalarla beslenmenin insan yaşamının sürdürülebilmesi ve sağlığını koruması üzerinde yüzyıllardır bilinen bir etkisi vardır. Son yıllarda, gıdalardaki temel besin öğelerinin keşfi ve biyokimyasal yolların anlaşılmasının yanı sıra insanlardaki metabolik süreçler sırasındaki karmaşık besin etkileşimleri de tespit edilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda besin öğelerinin diğer gıda bazlı kimyasallar, koenzimler, hormonlar, enzimler ve genlerle nasıl etkileşime girdiğini göstermiştir. Bu çalışmalarla ayrıca insanın büyümesi, gelişimi ve sağlığını korumasını nasıl sağladığının mekanizmasının anlaşılmasına vurgu yapılmaktadır. Beslenme düzeni, yaşam tarzıyla ilişkili bu hastalıkların patogenezinde ve gelişiminde rol oynayan temel çevresel faktörlerden biridir. Klinik beslenme alanındaki son gelişmelerle, besin alımının sağlık koşulları ve hastalıklar üzerindeki önemi ortaya koyulmuş ve insan sağlığıyla ilgili spesifik gıdaların ve besin unsurlarının, insanların gen ifadesi ve davranış kalıplarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Mishra ve ark 2022).

Nutrigenomik, besinlerin insanların gen ifadesi ve fenotipi üzerindeki rolünü tanımlayan bir bilimdir. Nutrigenomik, yüksek verimli omik teknolojisi, genetik profil analizi, diyet müdahalesi, beslenme araştırması ve modern bilgi teknolojisinin kullanımına vurgu yapan bir yaklaşımın birleşimidir. Beslenmeye bağlı gen ifadesi ve düzenlenmesi, insanlarda metabolik süreçleri ve davranışları etkiler. Besin bileşenlerinin hücre, enzim ve doku ile etkileşim derecesi, insanlarda patolojik, fiziksel ve davranışsal değişikliklere neden olur. İnsan diyetinde bulunan moleküller, transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini düzenleyerek veya nihayetinde transkripsiyon faktörlerini indükleyen sinyalleme kaskadını (yollarını) uyararak insanların gen ifadesini doğrudan etkileyebilir (Mishra ve ark 2022).

1990 yılında İGP ile ortaya konulan insan genom haritalaması, modern nutrigenomik çağının yolunu açmıştır. O zamandan günümüze, genlerin

beslenmeyle etkileşimi ve bireyin vücudu üzerindeki etkileri üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır. İGP'nin önemli keşiflerinden biri, beslenme ve diyet gibi çevresel faktörlere bağlı farklı tepkilere neden olan gen dizilerindeki farklılıklardır. Genetik farklılıklar, nutrigenomik veya beslenme genomiği bilim dalının ortaya çıkarılmasında ve sürdürülmesinde en büyük katkıyı sağlayan SNP'lere dayanarak karakterize edilir (Mishra ve ark 2022). İGP'yle ortaya konulan yeni bulguların ışığında, besinlerin insanların beslenme düzenine etkisi hakkında yeni görüşler ortaya atılmıştır. Bunlar arasında (i) Hücresel düzeyde metabolik sürece yanıt olarak gen ifadesi, bir bireyin sağlığını etkiler mi? (ii) Gen ifadesi ve metabolik yanıt, genotip ile çevre/besin arasındaki etkileşimin bir sonucu mudur? (iii) Gen ve besin arasındaki bu etkileşim sürecinin nasıl gerçekleştiğini anlamak, her birey için özel diyetlerin reçete edilmesine yol açabilir mi? görüşleri yer almaktadır. Bu nedenle, bu soruları cevaplamak için nutrigenomik kavramı ortaya atılmıştır (Sales ve ark 2014).

Beslenmenin genom düzeyindeki etkisini incelemeyi amaçlayan nutrigenomik, besin veya besin dışı gıda bileşenlerinin genom, transkriptom, proteom ve metabolom üzerindeki işlevsel etkileriyle ilgilenir . Muller ve Kersten, bir besin veya diyet müdahalesine yanıt olarak gen ifadesi, protein ifadesi ve metabolit üretim modellerinin bir diyet imzasını temsil ettiğini ve nutrigenomiğin bu diyet imzalarının tüm organizmadaki belirli dokulardaki hücresel işlevi ve homeostazı nasıl etkilediğini anlamayı amaçladığını öne sürmüştür. Beslenme ve genom arasındaki ilişkinin karmaşıklığı küçümsenmemelidir. Nutrigenomik yaklaşımı gerektiren, yaygın ve poligenik diyetle ilişkili hastalıklar, birden fazla çevresel faktörle etkileşime giren birden fazla genetik varyantın bileşimidir ve her kombinasyon genel hücresel homeostazise, tüm vücut metabolizmasına ve sağlığa nispeten küçük bir katkıda bulunur. Buradaki zorluk hem genetik heterojenliği hem de çeşitli besin maddelerine maruz kalmayı hesaba katacak kadar hassas, güçlü bir beslenme genomiği araştırma yaklaşımı geliştirmek ve uygulamak olacaktır (Sales ve ark 2014).

3.2. Besin Ögelerinin Gen Ekspresyonu Üzerindeki Etkileri

Besinlerin gen ekspresyonunu etkilediği ana etkenler transkripsiyon faktörleridir. Besin sensörlerinin en önemli grubu, insan genomunda 48 üyesi bulunan nükleer reseptör süper ailesidir. Bu süper ailedeki çok sayıda reseptör, besinleri ve metabolitlerini bağlar (Farhud ve ark 2010).

İnsan diyetinde bulunan moleküller, gen ifadesini doğrudan veya dolaylı olarak etkilemektedir. Hücresel düzeyde besinler, transkripsiyon faktörü reseptörleri (TF) için ligand görevi görmekte, birincil ya da ikincil metabolik yollarla metabolize olarak substrat veya ara ürün konsantrasyonlarını değiştirmekte ve sinyal yollarını olumlu veya olumsuz etkilemektedir. TF'ler, besinlerle etkileşime girerek gen ifadesini değiştirebilen temel moleküllerden birisidir. Besin sensörü gruplarının en önemlilerinden birisi, insan genomunda 48 üyesi bulunan PPAR'lardır (Peroksisom Proliferatör Aktiveli Reseptörler). Bu süper ailedeki reseptörlerin çoğu, besinleri veya metabolitlerini bağlayarak;

karaciğerdeki yağ asidi oksidasyonu, ketogenez, glukoneogenez, amino asit metabolizması, hücresel proliferasyon ve akut faz yanıtı (enfeksiyon, inflamasyon ve travmaya karşı ortaya çıkan, özgün olmayan bir süreçtir) dahil olmak üzere çok sayıda metabolik süreçte rol oynayan spesifik genleri etkilemektedir (Farhud ve ark 2010).

Karaciğer, bağırsak ve yağ dokusu gibi metabolik olarak aktif organlarda, bu TF'ler, besin değişikliklerine yanıt olarak belirli genlerin DNA transkripsiyon seviyesini değiştirerek, besin sensörü görevi görmektedir. Besin ögeleri, bazı TF'leri dolaylı olarak düzenler. Karbonhidrata duyarlı element bağlayıcı protein (chREBP), yüksek glikoz seviyelerine yanıt olarak aktive olan büyük bir TF'dir ve geri dönüşümlü fosforilasyon olaylarıyla düzenlenmektedir. Bu DNA bağlayıcı protein, lipojenik gen ekspresyonunun bir efektörü olarak görev yapmaktadır. Besin ögeleri sinyal iletim yollarını doğrudan etkilemektedir. Bu duruma örnek olarak yeşil çay verilebilir. Yeşil çay Her-2/neu reseptörü ve epidermal büyüme faktörü reseptörünün tirozin fosforilasyonunu inhibe eden ve fosfatidil inositol 3-kinaz (PI-3)-AKt kinaz-NF-kB yolu aracılığıyla sinyal iletimini azaltan polifenol 11-epigallokateşin-3-gallat (EGCG) içermektedir (Farhud ve ark 2010).

Nutrigenomikte önemli bir kavram, besin maddelerinin yalnızca hücreler için bir enerji kaynağı veya yapısal bileşen olmayıp, antioksidanlar gibi başka önemli işlevlere de sahip olmasıdır. Şu anda temel odak noktası, tanımlanmış hedef genlerin düzenlenmesi yoluyla fizyoloji ve metabolizmayı düzenleyen sinyal molekülleri olarak işlevleridir. Bazı besinler bunu, ligandlar olarak belirli nükleer reseptörlere bağlanarak ve bu nedenle hedef genlerin promotörüyle doğrudan etkileşime girerek yapar. Yağ asitlerinin kimyasal yapısı, PPAR'lara olan afinitelerini belirler. Klasik bir örnek, PPAR'lara bağlanarak yağ asidi oksidasyonu ve depolanmasında rol oynayan genleri düzenleyebilen doymamış yağ asitleridir. Benzer mekanizmalar, retinoidler ve amino asitler için de mevcuttur; bunlardan amino asitler, genlerin promotör bölgesindeki belirli amino asit tepki elementi motifleriyle etkileşime girebilir. Besin-gen etkileşimlerine ilişkin bu tür mekaniksel bilgiler, müdahale stratejilerinin temeli olarak kabul edilir (Mariman 2007).

Genetik, epigenetik ve cinsiyet farklılıkları, nutrigenomiğin gelecekteki seyri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Gen ifadesinin beslenmeye, fonksiyonel gıdalara veya gıda toksisitesine verdiği yanıt, beslenmeyle ilgili genlerdeki fonksiyonel polimorfizmler nedeniyle bireyler arası genetik çeşitliliğe tabidir. Geçmişte araştırmacılar, sağlık riskine önemli ölçüde katkıda bulunan polimorfizmler bulmaya çalışmışlardır. Örnekler arasında sırasıyla nöral tüp defektleri ve hipertrigliseridemi riski taşıyan folatla ilişkili MTHFR 677C-T ve lipitle ilişkili apolipoprotein A5 56C-G polimorfizmleri sayılabilir (Mariman 2007).

Gen-besin etkileşimleri ve bir bireyin beslenme tepkisinin genetik belirleyicileri kavramı onlarca yıl önce ortaya atılmıştır. Bununla birlikte, araştırmacıların gen-besin etkileşimlerinin moleküler temelini keşfetmeye

başlamaları ancak son yıllarda gerçekleşmiştir. Gen-besin etkileşimlerinin en iyi anlaşılan örneklerinden biri, beslenmedeki yağ müdahaleleri ve lipit metabolizmasıyla ilgilidir. Beslenmedeki yağ müdahalelerinin plazma lipit konsantrasyonları üzerindeki etkisi, bireyler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Düşük tepki verenler, beslenme müdahalelerine yanıt vermeyen ve nispeten duyarsız görünen bireylerdir. Buna karşılık, aşırı tepki verenlerin beslenme müdahalelerine duyarlılığı artmıştır. Örneğin, Schaefer ve ark Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (NCEP) Adım 2 lipit düşürücü diyetine verilen bireyler arası tepkileri plazma lipoprotein metabolizması üzerinde değerlendirmiştir. NCEP Adım 2 diyeti, ortalama Amerikan diyetine kıyasla düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünde (LDL-K) önemli düşüşlerle ilişkilendirilmiştir, ancak diyete verilen LDL-K yanıtındaki değişkenlik %+3 ile -55 arasında değişmektedir. Bu nedenle kolesterol düşürücü diyetler her birey için etkili değildir ve genetik heterojenliğin bu değişkenliğin büyük bir kısmından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (Roche 2006).

Diyet yağları öncelikle bir enerji ve temel yağ asitleri kaynağı olarak görülmektedir. Yağ asitleri enerji homeostazı, lipoprotein metabolizması, glikoz homeostazı ve inflamasyon açısından önemli metabolik etkilere sahiptir. Son on yılda, yağ asitlerinin çeşitli transkripsiyon faktörleriyle etkileşime giren güçlü hücresel moleküller olduğu ve bunun da değişen beslenme yağ alımının çeşitli sağlık etkilerini açıkladığı gösterilmiştir. Yağ asitleri; PPAR, sterol düzenleyici element bağlayıcı protein (SREBP), karaciğer X reseptörü (LXR), hepatosit nükleer faktör (HNF)-4 alfa ve nükleer faktör-kappaB (NFκB) dahil olmak üzere bir dizi lipide duyarlı transkripsiyon faktörüyle etkileşime girme yeteneğine sahiptir. Bu transkripsiyon faktörleri, lipit ve glikoz metabolizmasının açlık ve tokluk durumlarında verdiği metabolik tepkileri ve inflamasyonda rol oynayan hücresel süreçleri düzenleyen genin ekspresyonunu düzenlemektedir (Roche 2006).

3.3. Nutrigenomik Araştırmalarda Kullanılan Teknikler

Nutrigenomik; yüksek verimli omik teknolojisi, genetik profil analizi, diyet müdahalesi, beslenme araştırması ve modern bilgi teknolojisinin kullanımına vurgu yapan bir yaklaşımın birleşimidir. Transkriptomik, proteomik, metabolomik ve epigenomik; besin ve insan genomu etkileşimi biliminde kapsamlı omik araştırmalarının dört önemli platformudur (Mishra ve ark 2022).

Farklı genomik teknolojileri içeren bu dört önemli platform (transkriptomik, proteomik, metabolomik ve epigenomik) ürettikleri bilgi türleri açısından birbirini tamamlayıcı nitelikte olmasına karşın şu anda gelişimleri farklı noktadadır. Bu yöntemlerin paralel kullanımı, insan gibi bir biyolojik sistemin fenotipini tüm karmaşıklığıyla tanımlamamızı sağlayacaktır. Bu da beslenme sistemleri biyolojisinin temel amacıdır (Afman ve Müller 2006).

Transkriptomi, aktive edilmiş RNA transkriptlerinin tamamını incelemektedir. mRNA'lar, belirli bir anda ve organizmanın belirli bir dokusunda üretilmekte olup; gen ifadesi farklı koşullara ve zaman dilimlerine göre değişmektedir. TF'ler aktive edildiklerinde önce çekirdeğe göç etmekte daha

sonra genlerin promotör bölgesindeki belirli bir DNA dizisine bağlanmaktadır. TF'ler transkripsiyonu inhibe ederek veya kolaylaştırarak etki eder. TF'ler; fizyolojik sinyaller, hormonlar, farmakolojik tedaviler ve hastalıklar gibi faktörler tarafından uyarılabilmektedir. Gerektiğinde hücrelerin transkripsiyonunu düzenleyen, modüle eden sensörler olarak işlev görmektedirler. Beslenme araştırmalarında transkriptomik, belirli bir besin veya diyetin mekanizmaları veya altta yatan etkileri hakkında bilgi sağlamaya yardımcı olmaktadır. Ayrıca, hastalık öncesi durumda değişen genleri, proteinleri veya metabolitleri belirlemeye ve gıdalardaki besinler veya biyoaktif bileşikler tarafından düzenlenen yolların tanınmasına ve karakterize edilmesine yardımcı olmaktadır (Sales ve ark 2014).

Tüm omik platformları arasında transkriptomik, DNA mikrodizi teknolojisinin diğer omik araçlarına kıyasla çeşitli avantajları nedeniyle beslenme araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir örnekte bulunan RNA düzeyinin incelenmesini içerir ve genlerin tamamının veya seçilmiş bir bölümünün ifade düzeyini değerlendirmek için de kullanılır. Çeşitli çalışmalarda, yetersiz beslenme, oruç tutma, aşırı beslenme ve belirli diyet bileşenlerinin alımı gibi çeşitli diyetsel müdahaleler nedeniyle genel gen ifadesinde değişiklikler olduğu bildirmiştir (Mishra ve ark 2022). Transkriptomik, diğer omik teknolojilerine kıyasla nispeten eski ve gelişmiş bir teknolojidir. Bu noktada, tek bir mikrodizi deneyinde neredeyse tüm genlerin ekspresyonuna genel bir bakış elde etmek mümkündür, ancak henüz tüm proteomu veya metabolomu ölçmek mümkün değildir. Bununla birlikte, proteomik alanındaki araştırmalar hızla ilerlemektedir. Protein yapısı, ekspresyon seviyesi, hücresel lokalizasyon, biyokimyasal aktivite, protein-protein etkileşimleri ve hücresel roller üzerine çalışmalar devam etmekte olup yeni cihazlar, deneysel stratejiler ve biyoenformatik yöntemlerde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (Afman ve Müller 2006).

Transkriptomatikte kuzey blot analizi adı verilen yöntemle gen ekspresyonunun incelenmesi de yaklaşık 20 yıl önce geliştirilmiş bir teknolojidir. Çok faydalı olmasına rağmen aynı anda yalnızca birkaç genin, gen ekspresyonunun analizini mümkün kılan düşük verimli bir teknolojidir. Genlerin dizilmesiyle son 5-10 yılda binlerce yeni genler keşfedilmiştir ve bunların çoğunun işlevi bilinmemektedir. Bu genlerin işlevi hakkında daha fazla bilgi edinmenin bir yolu, farklı koşullar altında ekspresyonlarını (aktivitelerini) incelemektir. Transkriptomatikte başka bir teknoloji ise mikrodiziler olarak adlandırılan dizileri kullanır ve ABD'deki akademik gruplar tarafından geliştirilmiştir. Bu teknoloji, bilim insanları tarafından bilinen veya bilinmeyen cDNA klonlarından türetilen PCR ürünlerini tespit ederek kendi DNA dizilerini üretmelerini sağlar. Daha yüksek tekrarlanabilirlik, daha düşük maliyetler nedeniyle mikrodiziler teknolojisi akademik gruplar ve birçok araştırma enstitüsü için tercih edilen teknolojidir. Bu teknolojide iki farklı numuneden (örn., kontrol dokusu ve işlenmiş doku) izole edilen RNA (her biri farklı bir floresan belirteci ile) etiketlenir ve her ikisi de aynı mikrodizi ile hibridize edilir. Her iki belirteç için floresan yoğunlukları daha sonra her bir nokta için ölçülerek binlerce veri

noktası elde edilir. Bu büyük veri kümelerinin analizi, çoğu metabolik yolun ve/veya biyolojik sürecin aktivitelerine genel bir bakış sağlar. Hücre biyolojisine dair bu kadar bütünsel bir bakış açısının nispeten basit deneylerden elde edilebilmesi ilk kez gerçekleşmiştir. Dolayısıyla bu teknolojiye olan büyük ilgiyi açıklamaktadır (Werf ve ark 2001).

Proteom çalışması, proteinlerin ayrılmasını, kantifikasyonunu ve tanımlanmasını içermektedir (Mishra ve ark 2022). Proteinler, tüm canlı hücrelerde bulunan önemli bir molekül sınıfıdır. Hücrede yapısal, mekanik, biyokimyasal, hücre sinyalizasyonu, taşıma ve depolama gibi çeşitli roller oynamaktadırlar. Ayrıca insan beslenmesinin de önemli bir parçasıdırlar. Bir organizma tarafından üretilen protein sayısı, sahip olduğu gen sayısından çok daha fazladır. Proteomik, protein ifadesini incelemek için tasarlanmış bir dizi teknoloji kullanır. Bunun için, elektroforezle ilişkili kromatografik teknikler, ekstraksiyon dizileriyle örneklerin ön fraksiyonlanması ve organel proteom analizi gibi stratejilerden yararlanılmaktadır (Sales ve ark 2014). Üç boyutlu jel elektroforezinin ortaya çıkmasından önce, birçok protein iki boyutlu jel elektroforezi kullanılarak tespit edilmiştir. Floresan boya ile etiketlendikten sonra, ayrılmış proteinler görünür hale gelmekte ve miktarları belirlenmektedir. Başka bir teknik olan ayırıcı görüntüleme jel elektroforezi de aynı temele dayanır. Bu teknikte farklı örneklerden alınan proteinler farklı floresan boyalarla önceden etiketlenmektedir (Mishra ve ark 2022). Proteomik, genom dizileri ile hücre davranışı arasındaki boşluğu doldurduğundan beri, nutrigenomik için temel bir kaynaktır ve genetik işlev belirleme sürecini ve genomun belirli bir diyete yanıt olarak nasıl aktive edildiğini anlamak için kullanılan biyolojik bir araç haline gelmiştir. Örneğin ubikitin, proteazom sistemindeki çeşitli proteinlerin ekspresyonunu değiştirebilen bütiratın aktivitesidir. Bu değişiklik, proteolizin, bütiratın hücre döngüsü, apoptoz ve hücre farklılaşmasının kontrolündeki anahtar proteinleri düzenleyebildiği mekanizma olabileceğini düşündürmektedir (Sales ve ark 2014).

Metabolom, biyolojik bir sistem tarafından metabolize edilen tüm metabolitlerin toplamıdır. Birincil ve ikincil metabolitler olarak ayrılmaktadırlar. Birincil metabolitler, makromoleküllerin sentez ve bozunma yollarıyla doğrudan ilişkiliyken, ikincil metabolitler yapısal bileşenler ve savunma ajanları olarak işlev görmekte ve bitkiler ile mantarlarda daha oğun bulunmaktadır. Canlılardaki metabolitlerin, enzim inhibitörleri veya aktivatörleri, moleküler öncüler, sentez atıkları veya substratlar, makromoleküllerin bozunması gibi işlevleri bulunmaktadır. Metabolomik, metabolitlerdeki değişiklikleri inceleyen bunları izole edip karakterize eden fonksiyonel genomik alanıdır (Sales ve ark 2014). Metabolomik araştırmaların amacı, günlük beslenmeden elde edilen bir örnekte bulunan toplam bileşik sayısını (DNA ve protein dışındaki) belirlemektir. Metabolitlerin kimyasal ve işlevsel özelliklerindeki çeşitlilik, protein ve transkriptlerden çok daha fazla olduğundan, yüksek düzeyde uzmanlık gerektiren teknikler gerektirir. Bu zorluklara rağmen, metabolomik, gıda ve beslenme araştırmalarında en güçlü araçtır. Metabolom analizi için çok sayıda teknik kullanılır; bunlar arasında kütle spektrometrisi (MS) ve nükleer manyetik

rezonans (NMR) başlıca seçeneklerdir. NMR tekniğiyle çalışmak daha kolaydır ve çok çeşitli bileşenler için uygundur, ancak MS'e dayalı tekniklere göre daha az hassastır. Hedef metabolitlerin özelliklerine bağlı olarak gaz kromatografisi (GC-MS) veya sıvı kromatografisi (LC-MS) kullanılır (Mishra ve ark 2022).

Bu alandaki araştırmalar, genotipin bir bireyin fenotipi ile nasıl ilişkili olduğunu göstermektedir. Beslenme açısından, metabolomik birçok uygulamaya sahiptir ve bir kişinin diyetinden kaynaklanan genotipindeki değişiklikleri, metabolik bozuklukları ve bu değişikliklerin kişinin sağlığını veya hastalığını nasıl etkileyebileceğini göstermektedir (Sales ve ark 2014).

Epigenetik terimi, DNA dizisinde değişiklik olmadan meydana gelen gen ekspresyonu için kullanılmaktadır. Epigenetik düzenleme, canlıların gelişiminde önemli bir rol oynar ve belirli hücre tiplerinde veya belirli gelişim aşamalarında genlerin kararlı ekspresyonunu veya baskılanmasını sağlamak için gereklidir. Epigenetik değişiklikler, hücre döngüsü kontrolünü, DNA hasarını, apoptozu, invazyonu, baskılanmayı ve yaşlanmayı etkileyebilmektedir. DNA metiltransferazlar, metil-sitozin guanin dinükleotid bağlayıcı proteinler, histon modifiye edici enzimler, kromatin yeniden şekillendirme faktörleri ve bunların birçok moleküler kompleksleri dahil olmak üzere düzenleyici proteinlerin çoğu, genel epigenetik süreçte rol oynamaktadırlar (Farhud ve ark 2010).

Epigenetik, gen ifadesine dayalı olarak iletilen bilgidir. Değişiklikleri yavaş başlar, ancak ilerleyici ve potansiyel olarak geri dönüşümlüdür. Genetik bütünlükle ilişkili bir besin olan folik asidin, DNA replikasyonu için dengeli miktarda deoksiribonükleotid sağladığı folat metabolizması buna örnek verilebilmektedir. Nükleotidlerin ve timidilatın (RNA molekülünde bulunan protein) biyosenteziyle ilişkili enzimler için bir kofaktör görevi görür ve metil ve DNA metilasyon reaksiyonlarının evrensel vericisi olarak işlev görmektedir. Gen ifadesindeki modülasyonlar, kromozom yapısındaki değişiklikler yoluyla epigenetik mekanizmalardan kaynaklanabilmektedir. Örnekler arasında DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu bulunmaktadır. DNA metilasyonunun kromatinin yeniden modellenmesiyle doğrudan ilişkili olduğu ve bunun da S-adenosilmetioninden DNA üzerindeki belirli bölgelere bir metil grubunun transferini katalize eden besin enzimi DNA metiltransferaz tarafından indüklendiğini göstermektedir. S-adenosilmetionin, gıdalardan folik asit, B6, B12, B2 vitaminleri, kolin ve metiyonin gibi bileşikleri metabolize etmektedir. Bu bileşiklerin eksikliği, karbon metabolizmasında değişikliklere yol açabilmekte ve böylece DNA metilasyonunu bozarak NTD (Nöral Tüp Defekti) gelişme riskini artırabilmektedir. DNA hipermetilasyonu, transkripsiyondan sorumlu geni baskılarken; hipometilasyon ise prostat kanseri ve hepatosellüler kanser gibi malignitelerle ilişkilidir (Sales ve ark 2014).

3.4. Mikrobiyota ve epigenetik mekanizmalarla etkileşim

Bağırsak mikrobiyotası, polisakkaritlerin ve polifenollerin parçalanması ve vitamin sentezi gibi insan genomu tarafından kodlanmayan enzimlerin

sentezleyerek insan metabolizmasına önemli bir katkılarda bulunmaktadır. İnsan kolon mikrobiyotası büyük ve karmaşık bir mikrobiyal topluluktur. Toplamda 1000'den fazla bakteri türü tanımlanmıştır ve bir bireyin bağırsağında yaklaşık 160 tür bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının gen sayısının yaklaşık 3 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayı insan genomunun gen sayısından 150 kat daha büyüktür. Kalın bağırsaktaki bakteriler, hayatta kalmak için çoğunlukla üst sindirim sisteminde sindirilemeyen besin substratlarına bağımlıdır. Sakkarolitik bakteriyel fermantasyon sonucu, genellikle faydalı metabolitler üretilirken, karbonhidrat sınırlı olduğunda bakteriler alternatif enerji kaynaklarına yönelerek insan sağlığına daha zararlı olabilecek başka metabolitlerin üretilmesine yol açmaktadır. Besin karbonhidratlarının fermantasyonunu takiben ortaya çıkan temel bakteriyel fermantasyon ürünleri, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) ve gazlardır. Dışkıda tespit edilen en bol bulunan üç SCFA: Asetat, propiyonat ve bütirattır. Bu üç ana SCFA insan vücudunda çok farklı ama önemli roller oynar. Bütirat, tartışmasız insan sağlığı için en önemli SCFA'dır. İnsan bağırsak mikrobiyatası için temel enerji kaynağını oluşturur ve ayrıca kolon kanseri hücrelerinin apoptozunu indükleme yeteneği ve histon deasetilazları inhibe ederek gen ekspresyonunu düzenleme yeteneği yoluyla potansiyel kanser karşıtı aktiviteye sahiptir (Rowland ve ark 2018).

40 yılı aşkın süredir kemirgenler ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasının belirli vitaminleri, özellikle K vitamini olmak üzere biotin, kobalamin, folatlar, nikotinik asit, pantotenik asit, piridoksin, riboflavin ve tiamin dahil B grubu vitaminlerini sentezleyebildiği bilinmektedir (Rowland ve ark 2018). Magnúsdóttir ve ark (2015), biyotin, kobalamin, folat, niasin, pantotenat, piridoksin, riboflavin ve tiamin olmak üzere sekiz B vitamini için biyosentetik yolların varlığı açısından 256 yaygın bağırsak bakterisinin genomlarını sistematik olarak araştırmışlardır. Araştırmacılar en sık sentezlenen vitaminlerin riboflavin (166 potansiyel üretici) ve niasinin (162 üretici) olduğu, riboflavin ve biyotin için, Bacteroidetes, Fusobacteria ve Proteobacteria filumlarındaki neredeyse tüm bakterilerin gerekli yollara sahip olduğu, bunun yanı sıra Firmicutes ve Actinobacteria'nın çok daha küçük bir oranının B vitamini biyosentezi potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. B12 vitamini söz konusu olduğunda ise tüm Fusobacteria'ların üretici olduğu tahmin edilmektedir. Genel olarak, Bacteroidetes suşlarının B12 vitamini hariç tutulduğunda en fazla B vitamini üreticisi (yaklaşık %90'ı) olduğu tahmin edilmektedir.

Bağırsak mikrobiyomunun konakçının genel sistemindeki önemi giderek daha fazla fark edilmektedir. Bu durum, mikrobiyotanın bileşimini ve işlevselliğini inceleyen omik yaklaşımların benimsenmesine yol açmıştır. Metabolomik ise mikrobiyotanın işlevselliği hakkında bilgi vermekte olup bağırsaktaki mikrobiyal aktiviteler hakkında güçlü bilgiler sağlamaktadır. Metagenomik, ifade edilebilecek genler hakkında bilgi sağlarken; metatranskriptomik metaproteomik ile birbirini tamamlayarak düzenleyici ağlar ve gen ifadesi hakkında bilgi vermektedir (Rowland ve ark 2018).

Metagenomik, sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyatası ile inflamatuar bağırsak hastalığı, obezite ve diyabet gibi hastalık durumlarında mikrobiyota

bileşimindeki farklılıkları araştırmak için yaygın olarak kullanılmıştır. Aynı zamanda bazı hastalıklarda mikrobiyota işlevinde yeni değişiklikleri de ortaya çıkarmıştır. Wei ve ark (2013), hepatit B karaciğer sirozu olan 20 hastanın dışkı mikrobiyotasının glutasyon, dallı zincirli amino asitler, azot, lipitler ve glukoneogenez metabolizmasında zenginleşme ve aromatik amino asitler ile safra asidiyle ilişkili metabolizmada kontrol deneklerine kıyasla azalma gösterdiğini bildirmişlerdir. Metagenomik, bağırsak mikrobiyotasını araştırmak için güçlü bir araç olmasına rağmen, sınırlamaları vardır. Yeterli yüksek kaliteli DNA gereksinimi, farklı DNA çıkarma yöntemlerinin ve kitlerinin sonuçlar üzerindeki etkisi, elde edilen verilere işlev atamasını (işlevsel metagenomik için önemli olan) engelleyen referans veri tabanlarının boyutu ve kalitesindeki sınırlamalar yer almaktadır. Son olarak, bir genin varlığı bize gen ifadesi kalıpları hakkında bilgi vermemektedir (Rowland ve ark 2018).

Metatranskriptomik, bir mikrobiyal ekosistemden mRNA'ları çıkarır, diziler ve bu toplulukta ifade edilebilecek genleri belirler. Metagenomik için kullanılan benzer metodolojilerle dizilenen cDNA'yı üretmek için ters transkripsiyonu içermektedir. Metatranskriptomik, algılama ve stres tepkisi gibi biyolojik süreçlerde önemli roller oynadığı düşünülen küçük RNA'lar da dahil olmak üzere yeni kodlamayan RNA'ların tanımlanmasına olanak tanımaktadır (Rowland ve ark2018).

Gosalbes ve ark (2011), 10 sağlıklı denekten alınan fekal mikrobiyotanın metatranskriptomik analizini gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada her numuneden alınan mikrobiyal cDNA'lar 454 metodolojisi ve 16 S rRNA transkriptlerinin analizi ile dizilenmiştir. Çalışma sonucunda Firmicutes ve Bacteroidetesin en fazla transkriptin kaynağı olduğu (sırasıyla %49 ve %31) ve Proteobacteria'dan (%3,7), Actinobacteria'dan (%0,4) ve Lentisphaerae'den de (%0,2) transkriptin geldiği ortaya çıkmıştır. Firmicutes dizilerinin çoğunluğu, pektin ve selüloz parçalayıcıları içeren Lachnospiraceae ve Ruminococcaceae ailelerinde tespit edilmiştir. Bacteroidetes filumunda Bacteroidaceae, Prevotellaceae ve Rickenellaceae aileleri işlevsel olarak en önemlileridir. İlginç bir şekilde, en aktif aileler tüm gönüllülerde aynıdır.

Tüm omik yaklaşımlarda olduğu gibi, metatranskriptomiklerin de sınırlamaları bulunmaktadır. Çalışmalar hem teknik hem de biyoinformatik açısından oldukça zordur. mRNA'nın kısa yarı ömrü, çevresel değişikliklere verilen kısa vadeli tepkilerin tespitinde zorluklara yol açması ve dışkı örneklerinin transkripsiyonel analizinden elde edilen sonuçların kalın bağırsağın kendi içindeki işlevlere genellenmesi sorunlara yol açabilmektedir (Rowland ve ark 2018).

Metaproteomik, gen çeviri ürünlerinin tam profilini karakterize etmeyi amaçlamaktadır ve metatranskriptomik ölçümlerle sağlananlara kıyasla çeviri sonrası modifikasyonlar ve lokalizasyon hakkında ek bilgi sağlamaktadır. Metaproteomiğin avantajlarından biri, proteinleri belirli taksonomik gruplara bağlamanın mümkün olması böylece belirli katalitik işlevlerde ve yollarda yer alan tür ve suş düzeyindeki mikroorganizmalara, yani genotip-fenotip

bağlantılarına ilişkin içgörü sağlamasıdır. Metaproteomik metodolojileri geliştirilme aşamasındadır. Genellikle dışkı örneğinin ısıl işleme tabi tutulmasını ve proteinlerin ekstrakte edilip denatüre edilmesi için yoğun boncuk dövme işlemini içermektedir. Proteinler daha sonra enzimatik olarak peptitlere sindirilir. Peptit analizi genellikle nano-2D-LC-MS-MS ile yapılmakta ve her peptit dizisi için COG atamaları, NCBI COG veritabanına göre BLAST ile belirlenmektedir. Mikrobiyal topluluk fonksiyonları, proteinlerin COG kategorilerine gruplandırılmasıyla analiz edilmektedir. (Rowland ve ark 2018).

Kolmeder ve ark (2012), 6-12 aylık bir süre boyunca 3 sağlıklı kişiden 2 farklı zamanlarda toplanan örneklerde fekal metaproteomun bileşimini ve zamansal kararlılığını araştırmışlardır. Sonuçlar, fekal metaproteomun deneğe özgü ve 1 yıllık bir süre boyunca kararlı olduğunu göstermiştir. Çalışmada her bir denekte yaklaşık 1000 proteinden oluşan kararlı bir ortak çekirdek tanınmıştır. En çok çekirdek proteinin glutamat dehidrogenaz olduğu ve bu enzimin *Lachnospiraceae, Bacteroidaceae, Ruminococcaceae* ve *Bifidobacteriaceae* gibi bir dizi mikrobiyal aile ile ilişkili olduğu için Bağırsak yolunda yüksek düzeyde bulunduğunu göstermiştir. Diğer yüksek düzeydeki proteinler arasında piruvatı, asetil-CoA ve formata dönüştüren pirüvat-format liyaz, protein katlanması ve Fe-S kümesi oluşumunda yer alan şaperon proteinleri yer almıştır. Toplam proteomun yaklaşık %10unu karbonhidratların taşınması ve metabolizmasında rol oynayan proteinler oluşturmaktadır. Mikrobiyal topluluklar, ana işlevsel kategorilere ayrıldıklarında en çok işlevlerinin karbonhidrat metabolizması, nükleotidler, enerji, amino asitler, yardımcı faktörler ve vitaminler (özellikle B12 ve folik asit) olduğu anlaşılmaktadır (Kolmeder ve ark 2012).

Metaproteomik gelişmekte olan bir teknolojidir. Bir referans protokolünün olamaması bu nedenle çalışmaları karşılaştırmanın zor olması ve metaproteomik için biyoenformatik sistemlerin metagenomik için olanlardan daha az gelişmiş olması metaproteomik çalışmaların sınırlanmasına neden olmaktadır (Rowland ve ark 2018).

Metabolik profilleme, biyolojik bir örnekteki düşük molekül ağırlıklı bileşikleri eş zamanlı ölçerek metabolik profili veya fenotipi yakalayan güçlü bir sistem biyolojisi yaklaşımı olarak ortaya çıkmıştır. Konakçıda, bu metabolik imzalar, endojen ve ekzojen metabolik süreçlerden, çevresel girdilerden ve konakçı ile çevre arasındaki metabolik etkileşimlerden kaynaklanan binlerce moleküler bileşen içermektedir. Çevresel girdiler, diyet bileşenlerini ve bağırsak mikrobiyal aktivitesinin ürünlerini içermektedir. Bağırsak mikrobiyotasını incelemek için metabolomik kullanmanın en önemli avantajlarından biri, doğrudan mikrobiyomdan türetilen konakçı örneklerindeki metabolitleri ölçme yeteneğidir (örn., SCFA). Bu, bağırsak mikrobiyal aktivitesinin ve diyete bağlı değişikliklerin doğrudan bir çıktısını sağlamaktadır. Dahası, bağırsaktan emildikten sonra mikrobiyal ürünler konakçının metabolik süreçlerine girebilmekte ve bu da alt akış metabolik bozukluklarına ve mikrobiyal-konakçı kometabolitlerinin oluşumuna neden olabilmektedir. Bunların tümü metabolik profilleme ile yakalanabilmektedir (Rowland ve ark 2018).

4. NUTRİGENETİK VE NUTRİGENOMUN KLİNİK UYGULAMALARI

4.1. Kişiselleştirilmiş Beslenme Yaklaşımları

Kişiselleştirilmiş beslenme (PN, personel nutriotion), bir bireyin farklı beslenme ihtiyaçlarını, genetik yapısını, sağlık durumunu, yaşam tarzını ve kişisel tercihlerini karşılamak üzere diyet tavsiyeleri ve müdahalelerinin uyarlanması uygulamasını ifade eder. Diğer bir açıklamayla, bir dizi faktörden (örn., yaş, cinsiyet, vücut yapısı, metabolizma hızı, genetik varyasyonlar ve sağlık hususları) etkilenen beslenme ihtiyaçlarının bireysel değişkenliğini kabul etmekte ve sağlık sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan kişiselleştirilmiş ve etkili diyet önerileri sunmaya çalışmaktadır. Genetik, metabolizma ve beslenme anlayışımızdaki gelişmeler göz önüne alındığında, PN'nin öneminin optimum sağlık ve esenliğe ulaşmak için artması beklenmektedir (Lagoumintzis ve Patrinos 2023).

PN, bireylerin sağlıklı bir vücut ağırlığına ulaşmalarına ve bunu korumalarına, besin alımlarını optimize etmelerine, kronik hastalıkları etkili bir şekilde yönetmelerine, spor performanslarını artırmalarına ve genel refahı desteklemelerine yardımcı olma potansiyeline sahiptir. Genetik test ve biyobelirteç analizinin kullanımı, bir bireyin besin metabolizması, gıda intoleransları, gıda hassasiyetleri ve beslenmenin diğer yönleriyle ilgili genetik varyasyonları hakkında değerli bilgiler sağlayabilmektedir. Bu verileri yaş, cinsiyet, vücut kompozisyonu ve önceden var olan sağlık sorunları gibi diğer faktörlerle birleştirerek, genel sağlık sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan kişiselleştirilmiş diyet müdahaleleri geliştirmek mümkün hale gelmektedir (Lagoumintzis ve Patrinos 2023).

Genetik çeşitliliğin, bir bireyin bir besin veya gıdaya verdiği metabolik tepkiyi diğer insanlara kıyasla farklı verebileceği düşünülse de, ikiz popülasyon çalışmaları genetiğin belirli bir diyete verilen tepkiyi etkileyen tek faktör olmadığını göstermiştir. Birçok durumda, özellikle ikizlerde, genetik benzerliklerine rağmen, metabolik tepkilerinde değişikliklere neden olan ek bir faktörün de olduğu gözlemlenmiştir. Çünkü ikizlerden biri bir diyet türünden fayda görebilirken diğeri göremeyebilir. 2015 yılında farklı bireyler arasında gözlemlenen metabolik tepkideki değişiklikleri açıklamak için yeni bir faktör olan bağırsak mikrobiyotası dahil edilmiştir. PN'ye dahil edilmesi gereken diğer ilginç bir husus, enerji harcamasını artırmaya olanak tanıyan adaptif termojenez ile ilişkili olan bireylerin termojenezidir. Enerji harcamasındaki bu artış, obezite sırasında gözlemlenen pozitif enerji dengesinin önlenmesinde büyük önem taşıyan bir hususdur. Adaptif termojenez, kahverengi yağ dokusu aktivitesinde bir artışın yanı sıra beyaz yağ dokusunun bej yağ dokusuna farklılaşmasındaki bir artışla da ilişkilidir. Güncel çalışmalar, kahverengi ve bej yağ dokusunun aktivasyonu yoluyla termojenezi uyaran diyetsel biyoaktif bileşiklerin bulunduğunu göstermektedir. Son zamanlarda, deney hayvanlarında bağırsak mikrobiyotasının kahverengi yağ dokusunun aktivasyonu ve beyaz yağ dokusunun bej yağ dokusuna dönüşümü yoluyla termojenezi uyarabildiği

gösterilmiştir. Bu süreç esmerleşme olarak bilinir. Dolayısıyla, bağırsak mikrobiyotasını seçici olarak değiştiren besinler veya yiyecekler termojenezi uyarabilir ve sonuç olarak vücut ağırlığını azaltabilir (Torres ve Tovar 2021).

PN genellikle doğrudan genetik varyasyon veya beslenme genetiği ile ilişkilendirilmektedir. Nitekim insan genomu, enerji metabolizması, tokluk, iştah, büyüme, besin emilimi ve bazıları henüz anlaşılmamış olan diğer birçok beslenmeyle ilgili süreçte rol oynayan genetik varyasyonlarla dolu olduğu çoğu genom çapındaki ilişkili çalışmalarda tespit edilmiştir. Genetik varyasyondan fenotipik ifadeye geçiş kolay değildir; bu da güçlü kişiselleştirilmiş öneriler oluşturmak için sistem yaklaşımı kullanmanın önemini vurgulamaktadır (Ommen ve ark2017).

Bazı nadir hastalıklarda, sıkı diyet kontrolü hastalığın kontrol altına alınmasına yardımcı olabilmektedir. Metabolik bir hastalık olan PKU, PAH genindeki fonksiyon kaybına yol açan bir mutasyondan kaynaklanır. Bu mutasyon, zihinsel geriliğe, organ hasarına ve nörolojik davranışsal anormalliklere neden olabilen fenilalanin birikimine yol açmaktadır. Hastalık erken teşhis edilirse, diyetle fenilalanin alımının kısıtlanması/önlenmesi ve yeterli tirozin sağlanması normal büyüme ve gelişmeyi sağlamaktadır. PKU'nin gen-besin etkileşimi nispeten basit olsa da, fenilalanin intoleransı, diğer faktörlerin yanı sıra kalan PAH aktivitesine bağlı olarak hastadan hastaya değişebilmektedir (Ommen ve ark 2017).

Diğer bir örnekte laktoz intoleransıdır. Laktoz intoleransının genetik bir bileşeni de vardır. Dünya nüfusunun çoğunluğu yaşla birlikte laktaz biyosentezinde genetik olarak programlanmış bir azalma yaşamaktadır. İlginçtir ki, Avrupa'nın büyük bir bölümünde toplum yetişkinlikte laktaz enzimini sentezleme yeteneğini yeniden kazanmıştır. Laktaz genini etkileyen *MCM6* genindeki varyantlar (SNP'ler rs4988235 ve rs182549), Avrupa'daki laktaz kalıcılığından sorumludur. Her iki varyant için de süt tüketimi veya uzun süreli ya da aşırı laktoz tüketimine bağlı intolerans oluşumuyla kesin bir korelasyon yoktur çünkü laktoz intoleransında diğer genetik faktörler (gen-gen etkileşimleri), protein ekspresyonundaki değişiklikler ve diyet faktörleri (süt ürünlerindeki laktoz miktarı) dahil olmak üzere birçok faktör rol oynamaktadır (Ommen ve ark 2017).

Bugüne kadar PN üzerine yapılmış en büyük akademik insan müdahale çalışması Food4me çalışmasıdır. Yedi ülkede yürütülen pan-Avrupa bir faaliyet olarak, merkezler arasında aynı yöntem ve araçlar uygulanarak, Avrupa nüfusunu temsil eden yaklaşık 1600 sağlıklı katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın ana amacı, 6 aylık bir çalışma süresi boyunca bir kişinin diyetini ve yaşam tarzını değiştirmede kişiselleştirilmiş diyet tavsiyesinin genel tavsiyeye göre üstün olup olmadığını değerlendirmektir. Çalışma katılımcılarla yalnızca internet ve e-posta yoluyla iletişim kurulan, tanımlanmış prosedürler (video eğitimlerine göre) aracılığıyla katılımcılar tarafından toplanan analiz için gönderilen DNA örnekleri ve kuru kan lekelerinin teslimatı olacak şekilde bir kavram kanıtlama çalışması olarak tasarlanmıştır. Kuru kan lekeleri bazı klinik

kimyasal belirteçler açısından analiz edilmiş, ancak aynı zamanda D3 vitamini seviyeleri veya n6:n3 yağ asidi oranı gibi diyete bağlı ölçümler açısından da analiz edilmiştir. Vücut kitle indeksi, NIDDM veya diyet faktörleriyle (örn., MTHFR veya yağ asidi desatüraz 1/2 risk varyantları) ilişkili 30 önceden seçilmiş SNP'den yalnızca beşi, diyet ve yaşam tarzını değiştirme tavsiyesi bağlamında katılımcılara geri iletilmiştir. 3. ve 6. ayda değerlendirilen sonuç ölçütleri sırasıyla besin alımındaki değişiklikler, Sağlıklı Beslenme İndeksindeki (HEI) değişiklikler, vücut kütlesi ve vücut kütle indeksindeki değişikliklerdi. Çalışmada Sağlıklı bir diyeti yansıtan HEI ve diğer parametrelere dayanarak, kişiselleştirme genel tavsiyeden üstündü ancak iletişime kan belirteçleri ve genetik risklerin dahil edilmesinin hiçbir önemli yararlı etki sağlamadığı ortaya çıkmıştır. Genetik risklerin dahil edilmesinin diyet veya yaşam tarzı davranışlarındaki değişiklikleri önemli ölçüde etkilememiş olması, diğer çalışmalardaki benzer bulgularla uyumludur, ancak daha küçük ölçekli çalışmalarda örneğin tuz alımı üzerinde ince olumlu etkiler bulunmuştur. PN'nin etkileri ve diyet, fenotip veya genetik bilgilere dayalı kişiselleştirilmiş tavsiyeler üzerine yapılan randomize kontrollü denemelerin (RCT'ler) sistematik bir incelemesi, Food4me'deki bulgularla aynı sonuçları ortaya koymuş ve PN tavsiyesi, genelleştirilmiş diyet tavsiyesine kıyasla diyet alımında daha büyük bir iyileşmeyle sonuçlanmıştır (Holpzapfel ve ark 2022).

Birçok kronik hastalık poligeniktir ve genler ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır. Beslenme gereksinimine, beslenme durumuna ve genotipe dayalı diyet müdahalesi (PN); CVD, metabolik sendrom ve kanser gibi kronik hastalıkların önlenmesi, kontrolü veya tedavisi için kullanılabilmektedir. Bu bozukluklar kısmen belirli gıda bileşenlerine kronik maruziyetle ilişkilidir. Nitekim, alınan kalori miktarı, vitamin seviyeleri ve türleri, yağ ve karbonhidratlar ile ateroskleroz, diyabet, obezite, kanser, hipertansiyon ve diğer kronik hastalıklar arasındaki ilişki gösterilmiştir (Farhud ve ark 2010).

4.2. Kronik Hastalıkların Önlenmesinde Rolü

4.2.1. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü, obeziteyi zaman içinde pozitif enerji dengesinden kaynaklanan aşırı vücut yağı olarak tanımlamaktadır. Dünya genelinde aşırı kilo ve obezite 2 milyardan fazla yetişkini etkilemektedir. 2025 yılına kadar 1 milyar yetişkinin (dünya nüfusunun %20'sinden fazlası) obezite sorunuyla karşı karşıya olması beklenmektedir. Hem vücut yağının fazlalığı hem de ektopik konumu, glikoz ve lipit metabolizmasını değiştirebilen adipokinlerin ve inflamatuar mediatörlerin üretimini etkileyerek kardiyometabolik risk, kanser risklerinin artmasına ve yaşam beklentisinin 6 ila 14 yıl azalmasına neden olmaktadır. Tüm kanserlerin %20'sinin obeziteye atfedilebileceği tahmin edilmektedir (Duarte ve ark 2024).

Karmaşık çok faktörlü bir hastalık olan obezite, CVD, 13 kanser türü, tip 2 diyabet (T2DM) ve obstrüktif uyku apnesi de dahil olmak üzere kronik solunum

yolu hastalıkları gibi çeşitli bulaşıcı olmayan hastalıkların gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir (Duarte ve ark 2024).

Antropometri, vücut kütle indeksi (VKİ), kilo geçmişi ve vücut kompozisyonu dahil olmak üzere obeziteyi teşhis etmek ve değerlendirmek için önemlidir. VKİ kullanılarak obezite (≥30 kg/m2), aşırı kilo (25–29,9 kg/m2) veya ötrofi (18,5–24,9 kg/m2) tespit edilmektedir. VKİ'si artmış kişilerde bel çevresi, artan viseral yağlanmayı ve kardiyometabolik riski belirlemektedir. Ayrıca, aile geçmişi, klinik geçmiş ve biyokimyasal veriler obezite tedavisini daha kişiselleştirilmiş hale getirmektedir (Duarte ve ark 2024).

Obezite genetik olarak monogenik veya poligenik olarak sınıflandırılır. Monogenik obezite, Mendel kalıtım örüntüsüne, yüksek penetrasyona ve önemli genetik etkiye sahip, nadir görülen, şiddetli ve erken başlangıçlı bir formdur. Buna karşılık, poligenik obezite daha yaygındır. Düşük penetrasyona sahip çeşitli genlerdeki birçok varyanttan türeyen bir kalıtım örüntüsüne sahiptir (Duarte ve ark 2024).

Nutrigenetik ve nutrigenomik, genetik varyasyonların diyet tepkilerini ve diyetin gen ifadesini nasıl düzenlediği konusunda öngörüler sağlayarak T2DM ve obezite gibi karmaşık metabolik bozuklukları yönetmek için yeni fırsatlar sunmaktadır. FTO'daki yağ kütlesi ve obeziteyle ilişkili SNP'ler ve PPARγ (peroksisom proliferatörle aktive edilen reseptör gama) dahil olmak üzere temel genetik varyasyonlar, metabolik düzenlemede önemli roller oynamakta olup insülin duyarlılığını, lipit metabolizmasını ve enerji dengesini etkilemektedir. Ek olarak, konak genetiği bağırsak mikrobiyota bileşimini etkilemekte ve bu da metabolik sağlık için kritik olan SCFA'lar gibi metabolitlerin üretimini etkilemektedir. Ortaya çıkan nutrigenomik alanı, bağırsak mikrobiyomu ile konakçının genetik yapısı arasındaki etkileşimi daha da vurgulayarak, genetik varyasyonların diyet bileşenlerine ve mikrobiyotaya verilen bireysel tepkileri nasıl şekillendirdiğini ve metabolik hastalıklara duyarlılığı nasıl etkilediğini vurgulamaktadır. Genetik ve mikrobiyota profillemesinin kişiselleştirilmiş beslenme stratejilerine entegre edilmesi, metabolik sonuçları iyileştirmede potansiyel rol oynamıştır. Bunun yanı sıra beslenme, fonksiyonel gıdalar ve mikrobiyotik takviyeler yoluyla mikrobiyom modülasyonu, metabolik sağlığın iyileştirilmesi için kritik bir mekanizma olarak giderek daha fazla kabul görmektedir. Obezite ve T2DM'nin önlenmesi ve yönetilmesi için kişiye özel müdahalelere yönelik umut verici bir yaklaşım sunmaktadır (Lam ve ark 2025).

Bir dizi çalışmada, obezite üzerinde gen-fiziksel aktivite etkileşimi araştırılmıştır.Bir meta-analizde, fiziksel aktivitenin yetişkinlerde FTO varyantlarının obezite üzerindeki etkisini zayıflattığı gösterilmiştir. Boş zamanlarda daha fazla fiziksel aktivite genetik ilişkiyi zayıflatırken, uzun süreli televizyon izlemeyle gösterilen hareketsiz bir yaşam tarzının yüksek obeziteye genetik yatkınlığı artırdığı bulunmuştur. İngiltere Biyobankasının tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışma da benzer sonuçlar sağlamış olup obezitenin genetik riskinin VKİ üzerindeki etkisi, günde en az dört saat televizyon izleyen kişilerde, üç saat veya daha az izleyenlere kıyasla daha güçlü olduğu ortaya

çıkmıştır. Ayrıca genetik yatkınlık ile obezite ölçümleri (örn., VKİ ve bel çevresi) arasındaki ilişkilerin uyku süresi, kronotip, gündüz uykusu, vardiyalı çalışma ve gece vardiyalı çalışma gibi çeşitli uyku özellikleriyle değiştiğini bildirmiştir. Elde edilen sonuçlar, genetik risk ile obezite arasındaki ilişkinin olumsuz uyku özellikleriyle daha da kötüleştiğini göstermiştir (Heianza ve Qi 2017).

Çocukluk çağı obezitesi, ileri yetişkinlikte metabolik anormallikler için güçlü bir risk faktörüdür. Yetişkinlerdeki kanıtlarla uyumlu olarak, çalışmalar FTO rs9939609 genotipinin çocukluk çağı obezitesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Heianza ve Qi 2017). Ayrıca FTO varyantı ile diyet alımı ve tercihi arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Qi ve ark (2015), yaptıkları çalışmada 16.094 erkek ve kız çocuğunun birleşik analizinin sonuçlarını bildirmişlerdir. Çalışmada FTO varyantının VKİ'yi artıran alelinin toplam enerji alımının artmasıyla ilişkili olduğunu, ancak protein, karbonhidrat veya yağ alımıyla ilişkili olmadığını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, FTO varyantı ile diyet protein alımı arasında VKİ üzerinde önemli bir etkileşim olduğunu; daha düşük protein alımının FTO varyantı ile VKİ arasındaki ilişkiyi zayıflattığını, çalışmalar arasında heterojenlik olmadığını göstermişlerdir. Bir çalışma sonucuna göre, FTO SNP rs9939609 ile çocukluk çağı obezitesinde sosyoekonomik durum arasında bir etkileşim olduğu ileri sürülmektedir. Bazı diğer çalışmalar çocukluk çağı obezitesinde gen-çevre etkileşimleri bildirilmiştir. Brezilya'da yapılan popülasyona dayalı uzunlamasına bir çalışmada, D vitamini durumu, FTO'nun çocuklarda kilo değişimleri üzerindeki etkilerini önemli ölçüde değiştirdiği, bunun da FTO SNP rs9939609'un çocukluk çağı kilo alımını etkileyebileceği ve genotip etkilerinin yetersiz D vitamini seviyelerine sahip çocuklarda daha belirgin olduğu ileri sürülmüştür (Heianza ve Qi 2017).

Vücut ağırlığını kaybetmede hangi diyet müdahalesinin daha etkili olduğu konusunda tartışmalar olmuştur. Aşırı kilolu ve obez bireylerde kilo kaybını iyileştirmede farklı popüler diyetlerin etkinliğini değerlendiren bir meta-analize göre, düşük karbonhidratlı veya düşük yağlı herhangi bir diyetle önemli kilo kaybı gözlemlenmekle birlikte bireysel diyetler arasındaki kilo kaybı farklılıkları bulunmuştur. Diğer taraftan, bulgular sürekli olarak düşük kalorili diyet müdahalelerinin değişen makro besin içeriğinin etkisinin hastalık duyarlılığı, metabolik durum ve besin tercihi dahil olmak üzere genetik arka plana göre farklılık gösterdiğini göstermiştir. Ayrıca, diyet müdahalelerine yanıt olarak uzun zamandır bireyler arası önemli bir çeşitlilik olduğu bilinmekte ve genetik çeşitlilikler en azından kısmen bu bireyler arası varyansı açıklamaktadır. Heianza ve Qi (2017), düşük yağlı diyet müdahalesini, IRS1 rs2943641 CC genotipli aşırı kilolu ve obez bireylerde daha fazla kilo kaybı ile ilişkilendirmişlerdir. Başka bir çalışma, PPM1K rs1440581'in T alelini taşıyan aşırı kilolu ve obez bireylerin düşük karbonhidratlı bir diyet uyguladıklarında kilo kaybında daha fazla fayda sağlayabileceği gösterilmiştir.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada mikrobiyom kompozisyonunu düzenlemede konak genetiği ve diyet arasında bir etkileşim olduğunu gösterilmiştir. Çalışmada, bağırsak mikrobiyomu *Bifidobacterium* bolluğunu belirleyen *LCT* bölgesinde genom çapında önemli bir varyant tanımlanmış ve

varyant süt tüketimiyle ilişkilendirilmiştir. Yaşlı Akdeniz popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada, *LCT* varyantı ve obezite arasındaki ilişki, süt laktozu ve süt alımıyla önemli ölçüde değiştirilmiştir. *LCT* genotipi boyunca bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin tüketilen gıdada kalori farklılıklarının oluşmasına neden olduğu doalyısıyla obezite riskinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyomunun ilgili genetik varyantları ve beslenme alışkanlığını dikkate alan daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Heianza ve Qi 2017).

4.2.2. Kardiyovasküler Hastalıklar (CVD)

Beslenme ve kardiyometabolik hastalık çalışmalarının sonuçlarıyla makul biyolojik mekanizmaları anlamak için kısa vadeli diyet müdahale çalışmaları ve onlarca yıllık maruziyetin etkisini anlamak için ise uzun vadeli gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği ortaya konulmuştur. Kardiyometabolik hastalıkların tedavisi için en kesin sonuç veren çalışmalar, Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımları (DASH) diyet kalıpları çalışmaları, Diyabet Önleme Programı, kilo kaybı için Diyet Müdahalesi Rastgele Kontrollü Çalışması, Lyon Diyet Kalp çalışması ve Kardiyovasküler Hastalık Azaltma için Prevention con Dieta Mediterránea (PREDIMED) çalışması gibi diyet kalıplarına dayanmaktadır. PREDIMED'de, Akdeniz diyetine ek olarak sızma zeytinyağı veya karışık kuruyemiş tüketen bireylerde kardiyovasküler hastalıkta görülen azalma, Akdeniz diyetinin zeytinyağı, kuruyemişler, meyve ve sebzeler, tam tahıllar ve şarap gibi bileşenlerinin faydalarını bildiren onlarca yıllık kohort çalışmalarını ve kısa dönemli denemeleri doğrulamaktadır. Bu son derece başarılı girişimler, popülasyon düzeyindeki beslenme bilgisini büyük ölçüde artırmış, bununla birlikte omiklerin gelecekteki beslenme çalışmalarına dahil edilmesi sağlıklı bir diyetin altında yatan etki mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olacaktır (Ferguson ve ark 2021).

İnsanlarda CVD riskini belirlemede sigara kullanımı, fiziksel aktivite, uyuşturucular, diyet ve sosyal bağlam gibi faktörler de dahil olmak üzere çoklu gen-çevre etkileşimleri mevcuttur. Bu karmaşıklığı çözmek için kurulan Genomik Epidemiyolojide Kalp ve Yaşlanma Araştırmaları Kohortları Konsorsiyumu, GWAS meta-analizlerini ve çok sayıda büyük, popülasyona dayalı kohort çalışması arasında replikasyon fırsatlarını kolaylaştırmak için oluşturulmuştur. GWAS çalışmalarında diğer çevresel faktörlerin önemi kabul edilirken, diyetin insanların her gün maruz kaldığı en önemli dışsal faktörlerden biri olması nedeniyle burada gen-diyet etkileşimlerine odaklanılmaktadır. Gen-diyet ilişkileri karmaşıktır ve birden fazla diyet bileşeni potansiyel olarak CVD riskini belirlemek için genotip ile etkileşime girebilir. CVD ve obezite ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilen 9p21 ve FTO gibi diğer lokusların etkilerinin de diyetle etkileşim yoluyla CVD riskini düzenlediği bildirilmiştir. CVD riskinin bir belirteci olan yükselmiş toplam homosistein; diyetteki folat ve alkol tüketimi ile MTHFR genotipi ile etkileşime girmektedir. Bu nedenle hem folat hem de alkol alımı hakkındaki bilgilerle birlikte bu gen-besin etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması; toplam homosistein düzeylerinin neden yükseldiğini ve CVD

riskinin neden arttığının altında yatan nedeni anlamak için önemlidir (Ferguson ve ark 2021).

Beslenme kimyasalları gen ifadesini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilir. Hücresel düzeyde besinler, TF reseptörleri için ligand görevi görebilir, birincil ya da ikincil metabolik yollarla metabolize olarak substrat veya ara ürün konsantrasyonlarını değiştirebilir, sinyal yollarını olumlu veya olumsuz etkileyebilmektedir. TF'ler, besinlerle etkileşime girerek gen ifadesini değiştirebilen temel moleküllerden biridir. Besin sensörü gruplarının en önemlilerinden biri, insan genomunda 48 üyesi bulunan PPAR'lardır. Bu süper ailedeki reseptörlerin çoğu, besinleri ve metabolitlerini bağlamaktadır. Karaciğerdeki yağ asidi oksidasyonu, ketogenez, glukoneogenez, amino asit metabolizması, hücresel proliferasyon ve akut faz yanıtı dahil olmak üzere çok sayıda metabolik süreçte rol oynayan spesifik genlerin ifadesini etkilemektedir. Bu nükleer reseptörler, yağ asitleri için sensör görevi görür. Lipit sensörleri genellikle, ligandı başka bir diyet kimyasalı olan A vitamini ve hiperforinden türetilen retinoid reseptörüyle heterodimerleşir, doğrudan nükleer reseptörlere bağlanır ve gen ekspresyonunu etkiler. LXR-α (kolesterol metabolitlerine bağlanır), genlerin büyük bir üyesinin promotör bölgelerindeki spesifik nükleotid dizisine (yanıt elemanları) heteromerler olarak bağlanır. Ligand bağlanması sırasında, nükleer reseptörler, korepresörlerin koordineli ayrışması ve transkripsiyonel aktivasyonu hazırlamak için koaktivatör proteinlerin devreye girmesiyle sonuçlanan konformasyonel bir değişime uğrar. Bu sayede, hücresel metabolik duruma bağlı olarak, yağ asidi oksidasyonu veya yağ asidi depolamasında rol oynayanlar gibi, bir dizi gen uyarılır (Farhud ve ark 2010).

PPAR genlerindeki SNP'ler, gen-diyet etkileşimi çalışmalarında kardiyometabolik riskle ilişkilendirilmiştir. PPAR ailesi üyeleri α, δ ve γ, belirli diyet yağ asitlerine (örn., PUFA'lar, tekli doymamış yağ asitleri ve SFA'lar) ve yağ asidi türevi eikosanoidlerin yanı sıra besin durumuyla (örn., açlık) uyarılan fizyolojik durumlara da duyarlıdır. PPAR'lar fibratlar ve tiyazolidinedionlar dahil olmak üzere bir dizi sentetik ligandlara da yanıt verir ve bu nedenle çekici ilaç hedefleridir. PPAR agonizmi, henüz tam olarak karakterize edilmemiş bir dizi alt akış geninin aktive edilmesinden ve inhibe edilmesinden sorumludur. Hepatik yağ asidi metabolizması, oruca yanıtın ve inflamatuar yanıtların önemli bir düzenleyicisi olarak hareket edebilir. Fenofibrat aracılığıyla PPARα agonizmi sağlıklı insanlarda sistemik inflamatuar yanıtlar üzerinde bir etkiye sahip görünmese de n-3 PUFA takviyesi tarafından PPARγ ve diğer hedeflerin agonizmi sistemik inflamatuar yanıt üzerinde bir etkiye sahiptir. PPARγ , yağ dokusu gelişimi ve yağ hücresi farklılaşması için çok önemlidir. Potansiyel olarak yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüştürülmesini arttırmaktadır. Bu nedenle, PPARγ agonizmi yağ asidi oksidasyon kapasitesi ve yağ dokusunun lipit depolama kapasitesini artırabilir ve bu durum insülin duyarlılığında ve kardiyometabolik riskte iyileşmelere yol açmaktadır (Ferguson ve ark 2021).

4.2.3. Tip 2 Diyabet

Diyabet, dünyadaki tüm hastalıkların %90'ından fazlasının oluşumunda yer almaktadır. Tip 2 Diyabet, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimi içeren çok faktörlü bir patogenezdir. Genomik çalışmalar, tip 2 Diyabet geliştirme riskiyle ilişkili 65 SNP olduğunu göstermiştir (Sales ve ark 2014). Bunlardan en bilineni Transkripsiyon faktörü 7 benzeri TCF7L2'dir. TCF7L2, yüksek hareketlilik grubu alanı aracılığıyla DNA'ya bağlanan bir transkripsiyon faktörü grubu olan T hücre faktörü/lenfoid güçlendirici bağlayıcı faktör ailesinin bir üyesidir. TCF7L2 geni, T2DM ile güçlü genetik ilişkisi nedeniyle büyük ilgi görmüştür. TCF7L2 geni, hücresel iletişimleri birden fazla düzeyde düzenleyen ve çok sayıda etki üreten, etkileşimli proteinlerden oluşan karmaşık bir ağa sahip Wnt sinyal yolunun temel bir parçasını oluşturur. Wnt ağında yer alan proteinler, çeşitli ve farklı yaygın hastalıkların yanı sıra farklı kanser modelleriyle de ilişkilendirilmiştir; bu da insan hastalıklarının patogenezinde bu gelişimsel yolun önemini yansıtmaktadır. TCF7L2, lipit ve glikoz metabolizmasında yer alan genlerin ifadesini doğrudan düzenleyerek, yağ hücresi metabolik programının merkezi transkripsiyonel düzenleyicisi olarak görev yapmakta ve yağ hücresi boyutunu, yağ hücresi endokrin fonksiyonunu ve glikoz metabolizmasını düzenlemektedir. Beyaz yağ dokusunda TCF7L2 ifadesi, genetik ve yüksek yağlı diyetle indüklenen obezite modellerinde baskılanmaktadır. TCF7L2'nin genom çapında dağılımının ve yağ hücrelerindeki gen ifadesinin analizi, TCF7L2'nin hücre metabolizmasında ve hücre döngüsü kontrolünde rol oynayan genleri doğrudan düzenlediğini göstermektedir. Yağ hücrelerinde TCF7L2'nin koşullu olarak silindiği bir hayvan modeli üzerinde yapılan çalışmada deneklerin yüksek yağlı bir diyetle karşı karşıya kaldığında, bozulmuş glikoz intoleransı, bozulmuş insülin duyarlılığı, kilo alımı ve artmış deri altı yağ dokusu kütlesine neden olduğu ortaya konulmuştur. Ek olarak, trigliserit hidrolaz ifadesinin azaldığı ve açlıkla indüklenen serbest yağ asitleri salınımının arttığı görülmüştür (Del Bosque-Plata ve ark 2021).

Uzun süre kontrol altına alınmayan bozulmuş kan şekeri; kardiyovasküler, renal, oküler (örn., katarakt, glokom, retinopati) ve nörolojik (örn., periferik ve santral nöropati) komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu kısa ve uzun vadeli komplikasyonlar, artan morbidite ve mortaliteden sorumlu olup birçok ülkenin ekonomisine büyük bir yük getirmektedir. Hiperglisemi, mikrovasküler komplikasyonların ana faktörüdür. İnsülin direnci ve hiperglisemi ise makrovasküler komplikasyonların etiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Diyabetli kişinin komplikasyonlara yatkınlığında birden fazla faktör rol oynamaktadır. Diyabetin, beslenme durumunu özellikle de mikrobesin durumunu değiştirdiği bilinmektedir. Bu değişikliklerin, bazı diyabetik komplikasyonların gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda diyabetik retinopati (DR) ile B12 vitamini eksikliğinin daha yüksek yaygınlığı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca DR hastalarında, retinopatisi olmayan diyabet hastalarına kıyasla plazma Zn, Mn ve Co seviyelerinde düşüş bulunmuştur. Bunlara ek olarak çalışmaların sonucunda, şiddetli DR hastalarının minimal

retinal değişiklikleri olan diyabetik kişilere göre daha düşük plazma Mg seviyelerine sahip olduğu da bildirilmiştir (Reddy ve ark 2018).

4.2.4. Kanser

Hanahan ve Weinberg tarafından ortaya atılan Kanser Özellikleri Kavramı, kanser fenotiplerinin ve genotiplerinin muazzam karmaşıklığını temel ilkeler kümesine gruplamak için bir buluşsal araç görevi görmektedir. Bunlar insan hücrelerinin kötü huylu tümörlerin oluşumu sırasında edindiği işlevsel yetenekleri temsil etmektedir. Başlangıçta altı özellik tanımlanmıştır: çoğalma sinyallemesini sürdürme, büyüme baskılayıcılardan kaçınma, hücre ölümüne direnme, replikatif ölümsüzlüğü sağlama, damar sistemine erişme veya damar sistemine erişimi başlatma ile istila ve metastazı etkinleştirmedir . Daha sonra, hücresel metabolizmayı düzensizleştirme ve bağışıklık yıkımından kaçınma, en son ise genom instabilitesi ve tümör teşvik eden inflamasyon dahil olmak üzere dört ek özellik dahil edilmiştir. Kanser araştırmaları ilerledikçe, fenotipik plastisite (farklı fenotipler üretme), mutasyona uğramayan epigenetik yeniden programlama, polimorfik mikrobiyomlar ve tümör mikroçevresindeki senescent hücrelerin rolü gibi yeni kavramsal boyutlar ortaya çıkmıştır (Artero ve ark 2025).

Metabolize eden enzimler, kanserojenlerin aktivasyonunda en önemli faktörlerden biridir. Farklı bireylerde toksinlere karşı değişken, kişiye özel tepkiler açıkça gözlemlenmiştir. Obezite, DM ve oruç tutma gibi diğer beslenme faktörleri veya yaşam tarzı alışkanlıklarının, canlı organizmalardaki oksidatif enzimlerin temel aktivitesini büyük ölçüde etkilediği kanıtlanmıştır. Metabolize eden enzimler, beslenme-gen etkileşimlerinden kaynaklanan belirli genetik değişikliklerin potansiyel etkisine karşı akışkan bir şekilde pleomorfiktir. Sitokrom P450 (CYP) enzimleri, P450 genleri tarafından kodlanan ve çoğunlukla karaciğerin endoplazmik retikulumunda bulunan zarla bağlı proteinler olarak ifade edilen bir enzim grubudur. CYP enzimleri, monooksijenazlar olarak işlev görür ve bir oksijen atomunun bir dizi adım yoluyla aktarılmasıyla oksidasyonu etkiler. Glutatyon S-Transferazlar (GST), indirgenmiş glutasyonun sitokrom P450 enzimleri tarafından oluşturulan çok sayıda elektrofilik bileşiğe konjugasyonunu katalize eden önemli bir sitozolik enzim ailesidir. Elektrofiller DNA'ya bağlanarak adüktler (tüm bileşenlerin tüm atamalarını içeren tek bir reaksiyon ürünü) ve potansiyel olarak DNA mutasyonları oluşturabildiklerinden, GST'ler hücreleri bu reaktif bileşiklerin sitotoksik ve mutajenik etkilerine karşı korumada kritik bir rol oynarlar. Bu nedenle, GST indüksiyonunun genel olarak kansere duyarlılığı azalttığı aksine, GST tarafından bozulmuş detoksifikasyonun hastalığa duyarlılığı arttırdığı varsayılmıştır (Kassem ve ark 2023).

MTHFR kanser ve yaygın kronik hastalıkların gelişme riskini etkileyebilecek bir besin-gen etkileşimine örnektir. MTHFR, MTHFR geni tarafından kodlanan bir enzimdir. Homosisteinin metiyonine dönüşümü için gereken metil donörü görevi gören bir koenzim olan 5-metiltetrahidrofolat üreterek tek karbonlu metabolizmada önemli bir rol oynar. Bazı kişilerde görülen bir alel, MTHFR kodlayan genin 677. baz çiftinde bir baz çifti değişimi meydana gelmesine neden

olmakta ve sitozinin timin ile değiştirildiği varyant aleli ile sonuçlanmaktadır. Bu polimorfizm MTHFR 677C → T olarak gösterilir. Bu alel varyasyon (yani, MTHFR 677 TT), enzimde işlevini azaltan bir değişikliğe neden olmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, TT genotipli bireylerin daha yüksek folat gereksinimlerine sahip olabileceği ve bu genetik varyasyonun vasküler ve neoplastik hastalıklar ile NTD riskini modüle edebileceği hipotezini desteklemektedir (Kassem ve ark 2023).

Tüm kanserle ilgili ölümlerin %25-30'u tütüne, %30-35'i diyete ve %15-20'si enfeksiyonlar kaynaklı olabilmektedir. Özellikle kolon kanseri için bağırsak iltihaplı hastalıkları (örn., Crohn hastalığı ve ülseratif kolit) ve obezite ek risk faktörleridir. Kolorektal kanserle en ilişkili diyet faktörlerinden biri kırmızı ve işlenmiş et tüketimidir. Bu olgu için birden fazla önerilen açıklama vardır. İlk olarak, kırmızı et yüksek seviyelerde hem pigmenti (demir-porfirin içerir) içerir. Hem pigmenti, ince bağırsak tarafından zayıf bir şekilde emilir ve bu da kolonda birikmesine neden olur. Kronik hem birikimi kolon hasarına neden olur ve bu durum hiperproliferasyon ve hiperplaziye, bu da kolorektal kanserin gelişmesine yol açmaktadır. Sonuç olarak hem pigmenti, kolon epitel hücrelerinin mikrobiyal bileşimini değiştirerek ve böylece kötü huylu transformasyona yol açarak kolorektal kanserin gelişmesine yol açabilmektedir. Kırmızı etteki ikinci potansiyel zararlı bileşik; yüksek sıcaklıklarda pişirildiğinde üretilen heterosiklik aminlerdir. Bu heterosiklik bileşikler hücreye girdiğinde, DNA ile etkileşime giren toksik bileşiklere metabolize olurlar. Bu, adenomatöz polipozis koli, β-katenin ve K-Ras gibi bazı onkojenik genlerde DNA mutasyonlarına neden olmaktadır. Kolorektal kanserle bağlantılı üçüncü bileşik sınıfı, işlenmiş ette de bulunan N-nitrozo bileşikleridir (NOC'ler). Hem ve heterosiklik aminlere benzer şekilde, bu bileşikler önemli genlerde mutasyonlara neden olmak için DNA ile etkileşime girer. Son epidemiyolojik çalışmalarda, NOC'lar kolorektal kanser riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Kassem ve ark 2023).

Kanser önlemede nutrigenomiğin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Gıda ve diyet bileşenleri kanser patogenezini ve prognozunu değiştirebilir. Etkilerini kanserojen metabolizması, DNA onarımı, hücre proliferasyonu/apoptozu, inflamasyon, oksidan/antioksidan dengesi ve anjiyogenezde farklı mekanizmalar yoluyla göstermektedirler. Ayrıca, A vitamini, C vitamini, D vitamini ve selenyum gibi bazı önemli mikro besin unsurları antikarsinojenik olarak kanser tedavisinde kullanılabilmektedir. DNA onarımı, genomu stabil tutmak ve kansere yol açabilecek mutasyonları önlemek için çok önemlidir. Diyet gıda bileşenlerinin DNA onarımının sürdürülmesinde rol oynadığı ve eksiklikleri durumunda onarımda bozulmaya yol açarak DNA hasarına ve mutasyonlarına neden olduğu bulunmuştur. Örneğin, flavonoidler, E ve C vitaminleri ve izotiyosiyanatlar, reaktif oksijen türlerinden kaynaklanan DNA hasarının onarımını uyarmaktadırlar (Kassem ve ark 2023).

4.3. Sporcu Beslenmesinde Nutrigenetik ve Nutrigenomik Uygulamalar

Beslenme, atletik başarının temel taşı olarak hizmet eder, performansı artırır, iyileşmeyi teşvik eder ve antrenman taleplerine uyum sağlamayı kolaylaştırır.

Spor performansını optimize etmek, bireysel sporcuların hedeflerini, ihtiyaçlarını ve fizyolojik özelliklerini dikkate alan özel bir beslenme planı gerektirmektedir. Bu dayanıklılık sporcuları için önemlidir. Çünkü dayanıklılık sporcularında beslenme planı besin alımının zamanlaması, hidrasyon, yiyeceklerin sindirilebilirliği ve besin unsurlarının emilim kapasitesi, vücut kompozisyonu yönetimine ek olarak performansı geliştirme ve iyileşme için temel faktörlerdir (Bedrac ve ark 2024).

Spor ve egzersiz performansı beslenmeden önemli ölçüde etkilenmektedir Ancak bireyler tüketilen aynı yiyeceklere, besin maddelerine ve takviyelere farklı tepkiler vermektedirler. Kişiselleştirilmiş bir spor beslenme planının önemi, yakın zamanda Amerikan Spor Hekimliği Koleji, Beslenme ve Diyetetik Akademisi ve Kanada Diyetisyenleri tarafından yayınlanan ‘’Beslenme ve Atletik Performans Ortak Pozisyon Bildirgesinde’’ vurgulanmıştır. Bu bildiri: Beslenme planlarının bireysel sporcuya göre kişiselleştirilmesi ve çeşitli stratejilere verilen tepkilerin özgüllüğünü ve benzersizliğinin hesaba katması gerektiğini, bu stratejilerin, genel diyet modellerini, makro besin oranlarını, mikro besin gereksinimlerini, yeme davranışlarını (örn., besin zamanlaması) ve takviyelerin ve ergojenik yardımcıların akıllıca kullanımını kapsamaktadır (Guest ve ark 2019).

Nutrigenomik alanında, kafein, atletik performans üzerindeki genetik varyasyonun değiştirici etkilerini araştıran birkaç randomize kontrollü çalışma ile en yaygın araştırılan bileşiktir. Kafein kahve, çay, kakao ve guarana gibi çeşitli bitki türlerinde doğal olarak bulunmaktadır. Sporda performans arttırıcı veya ergojenik yardımcı olarak sıklıkla kafeinli tabletler, jeller veya çiğneme tabletleri şeklinde kullanılmaktadır. Çok sayıda çalışmada, takviye kafeinin egzersiz performansı üzerindeki etkisini araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda takviye kafein kullanan gruplar ile plasebo grupları arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır. Bunun nedeni ise bireyler arası değişkenliktir. Bu bireyler arası farklılıkların kısmen, kafein metabolizması, duyarlılığı ve tepkisi ile ilişkili olan CYP1A2 ve muhtemelen ADORA2 gibi genlerdeki varyasyondan kaynaklandığı görülmektedir. Bugüne kadarki en büyük kafein ve egzersiz çalışması, 0 mg, 2 mg (düşük doz) veya 4 mg/kg (orta doz) vücut kütlesi dozunda kafein alımından sonra rekabetçi erkek atletlerde 10 km bisiklet zaman denemesi performansı üzerinde kafein ve CYP1A2 genotipinin etkileri incelenmiştir. Tüm deneklerde orta dozda bisiklet zaman denemesinde %3’lük bir iyileşme görülmüştür. Her iki kafein dozunda da performansta iyileşmeler görülürken yalnızca kafeini hızlı metabolize eden AA genotipli kişilerde görülen önemli bir kafein-gen etkileşimi bulunmuştur. 4 mg/kg’da bisiklet zaman denemesinde %6,8’lik bir iyileşme gözlenmiştir; bu, benzer dozlar kullanılarak yapılan diğer birkaç bisiklet zaman denemesi çalışmasında görülen ortalama iyileşmenin %2-4’ünden daha fazladır. CC genotipli kişilerde 4 mg/kg kafein performansı %13,7 oranında bozarken, AC genotipli kişilerde her iki kafein dozunun da etkisi olmamıştır. ADORA2A geni, kafeinin performans üzerindeki etkilerini belirleyen bir diğer potansiyel genetik değiştiricisidir. Kafeinin adenozin reseptörlerine karşı antagonizması, ADORA2A genotipine göre farklılık gösterebilmekte ve bu da dopamin

sinyallemesinde değişikliğe neden olabilmektedir. Dopamin, egzersiz yapan bireylerde motivasyon ve çaba ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum kafeine verilen yanıttaki farklılıkların ortaya çıktığı bir mekanizma olabilmektedir (Guest ve ark 2019).

Kalsiyum, kemik dokusunun büyümesi, bakımı ve onarımı için gereklidir ve kan kalsiyum düzeylerinin korunmasını, kas kasılmasının düzenlenmesini, sinir iletimi ve normal kan pıhtılaşmasını etkilemektedir. Kalsiyumun emilimi için yeterli D vitamini alımı da gereklidir. Yetersiz diyet kalsiyumu ve D vitamini, düşük kemik mineral yoğunluğu ve stres kırıkları riskini artırır. Kadın sporcularda düşük enerji alımı ve D vitamini alımı adet düzensizliğine neden olmakta ve stres kırıkları riskini de hem erkeklerde hem de arttırmaktadır. Stres kırıkları sporcularda yaygın görülen ciddi yaralanmalardır (Guest ve ark 2019).

Pequi yağı, anti-inflamatuar özellikler ve egzersiz kaynaklı oksidatif stresi ve hücresel hasarı hafifletme potansiyeli göstermiştir. Endojen antioksidan sistemlerdeki genetik varyasyonlar, özellikle MnSOD, CAT ve GPX1 genleri ile pequi yağı takviyesine yanıtlar arasında önemli ilişkiler bildirilmiştir. Özellikle, pequi yağını değerlendiren tüm çalışmalar, benzer büyüklükte bir rekreasyonel koşucu örneğini içeren aynı araştırma grubu tarafından yürütülmüştür ve bu da potansiyel olarak homojen bir kohortun kullanımını önermektedir (Bedrac ve ark 2024).

Probiyotik takviyesinin egzersiz performansı üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar, *Bifidobacterium longum* subsp. *Longum* OLP-01, *Veillonella atypica* FB0054, *Lactobacillus plantarum* PS128 ve *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BL-99 takviyesinin sırasıyla orta ve uzun mesafe koşucularında, amatör sporcularda, triatlonculardа ve kros kayakçılarında dayanıklılık performansı üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Ek olarak, OLP-01 takviyesi kas kütlesi azalmasına karşı koruma sağlarken, BL-99 takviyesi trigliseritlerde ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünde azalmalarla kanıtlandığı gibi lipit metabolizmasını iyileştirmiştir (Bedrac ve ark 2024).

5. BİLİMSEL VE ETİK TARTIŞMALAR

Beslenme tavsiyelerinde genetik profilin kullanımı etik, yasal ve sosyal sorunları gündeme getirmektedir. Bu sorunlar arasında genetik testlerin yanlış kullanımı, nutrigenetik araştırma ve klinik uygulama, örneklerin toplanması ve depolanması, çocukların katılımı ve aileye aktarılan bilgiler yer almaktadır (Kohlmeier ve ark 2016).

Yeni teknolojinin kamuoyu tarafından kabulü, alıcıların faydalar, maliyetler veya ilgili riskler hakkındaki düşüncelerinden açıkça etkilenmektedir. Birçok durumda, ahlaki inançlar ve tutumların da etkisi vardır. Kalıtsal hastalıklar için genetik testler kamuoyunda iyi bir kabul görmektedir. Çeşitli çalışmalar, halk arasında PN için genetik testlerin kullanılmasına yönelik yaygın bir olumlu tutum olduğunu göstermektedir. Gıdalardaki yeniliklere yönelik bireysel tepkiler, hastalık riskinin azalması da dahil olmak üzere sağlık yararları anlayışıyla ilişkili görünmektedir. Ancak genotip temelli diyet tavsiyelerinin uygun davranış

değişikliklerini motive edeceğine dair sınırlı kanıt bulunmaktadır. Genetik profil bilgisinin bireylerin beslenme davranışları üzerindeki etkisini karşılaştıran bir çalışmada, katılımcıların çoğunun belirli önerileri beğenmesine rağmen genotipe göre ayrıntılı bilgi alanların standart öneriler alanlara göre yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışma, bireylerin sağlık profesyonellerinin genetik profil hakkında DTC genetik testlerinden daha iyi bilgi sağladığına inandığını göstermiştir (Kohlmeier ve ark 2016).

Sağlık ve araştırma ile ilgili müdahalelere katılan bireylerin korunmasında bilgilendirilmiş onamın alınmasına büyük önem verilmiştir. Bu müdahalelere hassas bilgilere erişim ve külfetli veya riskli faaliyetlerde bulunma da dahildir. Genetik bilgi söz konusu olduğunda, bu tartışma kısmen genetik bilginin genel sağlık bilgilerine kıyasla doğası gereği özel bir tür olup olmadığı sorusuna odaklanmıştır. Bu yönüne bakılmaksızın, genetik bilgileri dikkatli bir şekilde kullanmak çok önemlidir. Çünkü bu tür bilgiler hassastır, geniş kapsamlı etkileri olabilir ve kolayca kötüye kullanılabilir. Bu tür hususlar nedeniyle, bilgilendirilmiş onamı genetik testlerde bir ön koşul haline getirmek için çalışmıştır. Testlerden geçen kişiler, genetik testlerin faydalarını ve risklerini bilmeli ayrıca bu tür testlerin sonuçlarına dayanarak diyet ve diğer yaşam tarzı faktörlerinde değişiklikler önerilebileceğinin de farkında olmalıdır (Kohlmeier ve ark 2016).

Gizlilik ve genetik verilerin korunması bir diğer önemli konudur. PN'nin herkes için ticari olarak uygulanabilir hale gelmesinden önce, etik ve pazarlama ile ilgili konuların daha iyi anlaşılması zorunludur. Gelecekteki çalışmalarda, PN'nin uygulanmasının etkinliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, nutrigenetik ve nutrigenomik alanların gelişimi, nüfusun optimal sağlığına ulaşmasına yardımcı olacak yeni bakış açıları ve ilerlemeler getirecektir. Nutrigenetik yönlerine dayalı olarak en yaygın metabolik hastalık olan obezite de dahil olmak üzere farklı sağlık sorunlarında hassas tıbbın faydaları görülebilecektir. Ayrıca, PN müdahalelerinin uygulanması ve belirli nutrigenetik öneri algoritmalarına doğru ilerleme için gen-gen etkileşimi ve gen-diyet etkileşimleri de dikkate alınmalıdır (Kohlmeier ve ark 2016).

Genomik teknolojilerin klinik pratikte uygulanmasının önündeki engellerden biri, genom veya ekzom dizilemesinin yüksek maliyetidir. Bu durum, PN'nin kullanımını sınırlayabilmektedir. Dolayısıyla, bilim insanları ve endüstriler için bir diğer hedef, genetik test, teknoloji ve ürünlerin maliyetini düşürerek bunları bireyler için daha uygun fiyatlı hale getirmektir. Ancak, genetik test maliyetinde sağlanan düşüşle birlikte, bu tür testlerin yorumlanması için danışmanlık hizmetlerinin maliyetinin de düşürülmesi gerekecektir (Kohlmeier ve ark 2016).

ABD'de 2000'lerin başında, endişeler arasında numunelerin potansiyel olarak kötüye kullanılması, gizlilik eksikliği, sigortacılar ve işverenler tarafından bilgilerin kötüye kullanılması, genotipe dayalı ayrımcılık, bilgi ve teknolojinin ticari olarak sömürülmesi yer almaktadır. Belçika'nın o dönemde GT ile ilgili özel mevzuatı yoktur. Bağlayıcı olmayan rehberlik belgeleri hala kuralları ve standartları belirlemektedir. Belçika'da tanı ve öngörü testleri arasında bir ayrım

yoktur; ancak deneyimli hekimler genellikle öngörü testleri istemektedir. Alman mevzuatı, bir doktorun yalnızca yeterli bilgi ve uygun genetik danışmanlık sağladıktan sonra GT gerçekleştirebileceği belirlenmiştir. İtalya'da, test türüne bağlı olarak daha genel yetkilendirmeler ve yönergeler bulunmaktadır. Çin'de Sağlık Bakanlığı, klinik genetik danışmanlık için kılavuzlar geliştirerek genetik danışmanlığı denetlemeye çalışmıştır. Ayrıca, Çin yakın zamanda tüketicilerin nutrigenetik testler hakkında bilinçli kararlar alabilmeleri ve şirketlerin tüketiciyi yanıltıcı olmayan bilgi ve mesajlar sunabilmeleri için bir kılavuz geliştirdiğini duyurmuştur. Kanada'da GT kullanımını düzenleyen çok az yasal denetim bulunmaktadır ve durum nutrigenetik testleri için daha sınırlıdır. 2017 de Kanada Parlamentosu, genetik ayrımcılığı yasaklayan ve engelleyen Genetik Ayrımcılık Yapmama Yasası (GNDA) olan S-201 Tasarısını onaylamıştır. Bu yeni yasa, tüketicileri işverenlerin GT sonuçlarına dayalı ayrımcılığından korumayı, bir bireyin GT'ye girmesi gerekliliğini ortadan kaldırmayı ve sigorta şirketlerinin GT sonuçlarını talep etmesini yasaklamayı amaçlamaktadır. Aralık 2018 de Quebec Temyiz Mahkemesi, GND'nın 4 ila 9. Bölümlerinde yetki aşımı olduğunu, diğer bir ifadeyle bu bölümlerin anayasaya aykırı olduğunu ve sonuç olarak GNDA'nın geçerli bir yasa olmadığını ve GNDA'nın meşruiyetinin Kanada Yüksek Mahkemesi tarafından belirleneceğini değerlendirmiştir (Duarte ve ark 2024).

Türkiye de ise ilk defa Sağlık Bakanlığı tarafından 1998 yılında Genetik Hastalıklar Tanı Merkezleri Yönetmeliği yayınlanmış daha sonra 2020 yılında tekrardan güncellenmiştir. Yönetmeliğe göre genetik testleri sadece Bakanlığın ruhsat verdiği işletmeler yapabilmektedir ve kişilerden açık rıza alınması zorunludur. Başvuranın açık rızası olmadan kişisel verilerin işlenebilmesi bakımından 24/3/2016 tarihli ve 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu hükümleri saklıdır hükmü yer almaktadır (Resmi Gazete, 2020).

Tartışmalı etik konulara ek olarak, nutrigenetik testlerle ilgili Akademiler ve Toplulukların tutumları da mevcuttur. ABD Beslenme ve Diyetetik Akademisi ve Brezilya Gıda ve Beslenme Derneği, diyet planlarının geliştirilmesi ve diyet takviyelerinin reçetelenmesi için nutrigenetik testlerin izole kullanımını önermemektedir. Brezilya Obezite ve Metabolik Sendrom Çalışmaları Derneği yetersiz bilimsel kanıt nedeniyle obeziteyi tedavi etmek için izole nutrigenetik testlerin kullanılmasını önermemektedir. Bu nedenle, her ülkede nutrigenetik testlerin kullanılması ve hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanımlarının değerlendirilmesi için daha fazla araştırma yapılmalıdır (Duarte ve ark 2024).

Diğer zorluklar arasında çevresel maruziyetlerin kesin olmayan değerlendirmesi, nedensel varyantların tanımlanmasındaki zorluk ve farklı modellerdeki etkileşimleri tespit etmek için standartlaştırılmış istatistiksel modeller tasarlanması yer almaktadır (Heianza ve Qi 2017)

Her çalışmada farklı beslenme müdahaleleri uygulanmış olup, gen-diyet etkileşimlerini test etmek de zorlu bir süreçtir. Elektronik sağlık kayıtlarına sahip biyobankaların geniş örneklem büyüklüğü, alışılmış beslenme alışkanlıklarına ilişkin mevcut verilere ve diğer sağlık verilerine dayalı araştırmalar, çeşitli sağlık sonuçları üzerindeki gen-diyet etkileşimlerinin belirlenmesine önemli ölçüde

katkıda bulunacaktır. Ayrıca, randomize klinik denemelerin katılımcıları üzerinde yapılacak geniş ölçekli bir iş birliği çalışmasından gen-çevre etkileşimi hakkında sağlam kanıtlar elde etmek de önemlidir (Heianza ve Qi 2017).

6. GELECEK PERSPEKTİFLERİ

6.1. Kişiselleştirilmiş Beslenme: Geleceğin Kişiselleştirilmiş Beslenme Modelleri

PN, beslenme araştırmalarının gelişmekte olan bir alanıdır. Temel olarak bireyin genom, epigenom ve bağırsak mikrobiyomu gibi içsel varyasyonları tarafından belirlenen diyet ve yaşam tarzı faktörlerine verilen yanıtlardaki bireysel değişkenliğe odaklanmaktadır. PN üzerine mevcut araştırmalar ağırlıklı olarak genom ve bağırsak mikrobiyomu üzerine odaklanırken, epigenom (örn., DNA metilasyonu, kodlamayan RNA'lar ve histon modifikasyonu) büyük ölçüde ihmal edilmektedir. Epigenom, insan genomu ile diyetler ve yaşam tarzı da dahil olmak üzere çevresel stres faktörleri arasında bir arayüz görevi görür. Artan kanıtlar, epigenetik modifikasyonların, özellikle DNA metilasyonunun, metabolik sağlık ve diyet ve yaşam tarzı faktörlerine verilen yanıttaki bireysel değişkenliği belirleyebileceğini ve bu nedenle PN için yeni belirteçler ve hassas müdahaleler için potansiyel hedefler keşfetmede büyük umut vaat ettiğini göstermektedir (Li ve Qi 2022).

PN araştırma ve teknolojisindeki ortaya çıkan eğilimler, çeşitli omik teknolojileri ve dijital sağlık araçlarındaki gelişmeler tarafından yönlendirilmektedir. Genomik, proteomik ve metabolomiklerin, diyet alımlarını ve fizyolojik parametreleri izlemek için giyilebilir teknolojilerle birlikte entegrasyonu, PN konseptini ilerletmektedir. Kimyasal yapıları, fiziksel-kimyasal yapıları ve biyolojik özellikleri dahil olmak üzere gıda moleküllerinin ayrıntılı karakterizasyonu önem kazanmaktadır. Bu süreç, insan genetik ve fiziksel özelliklerini, daha iyi fizyolojik sağlık sonuçlarını destekleyen belirli gıdalarla uyumlu hale getirmek için çok önemlidir.

Tablo.1.Kişiye Özel Beslenmede Kullanılan Teknolojiler

Teknoloji Türü	Tanım	Beslenme Değerlendirmesinde Uygulama	Avantajlar ve Sınırlamalar
Genomik Dizileme	Genetik varyasyonların analizi	Genetik yatkınlıkların belirlenmesi	Yüksek doğruluk, maliyet yoğun
Giyilebilir Sensörler	Fiziksel aktivite ve sağlık ölçümlerinin izlenmesi	Yaşam tarzı faktörlerini takip etme	Gerçek zamanlı veriler, gizlilik endişeleri
Biyoinformatik Araçları	Genetik verilerin yorumlanması	Çoklu omik verilerinin entegrasyonu	Kapsamlı analiz, karmaşık yorumlama
Yapay Zeka ve Makine Öğrenmesi	Sağlık sonuçlarını tahmin etme	Beslenme planlarını kişiselleştirme	Öngörü yetenekleri, etik sorunlar

Mobil Sağlık Uygulamaları	Diyet önerileri sunmak	Kullanıcıları diyet değişikliklerine dahil etmek	Kullanıcı dostu, değişken güvenilirlik

Yapay zeka ve makine öğrenimi (ML) algoritmalarının kullanımı da büyüyen bir eğilimdir ve omik profillerden gelen büyük veri kümelerinin, PN tavsiyesi sağlamak için kişisel ve klinik ölçümlerle entegrasyonunu sağlamaktadır. Beslenme durumunu moleküler düzeyde izlemek ve yönetilen beslenme dengesine doğru beslenme davranışı değişikliğini destekleyen invaziv olmayan, gerçek zamanlı diyet bilgileri sunmak için giyilebilir ve mobil sensörler geliştirilmektedir. Bu teknolojiler, hassas beslenme yoluyla diyet karar verme sürecini dönüştürme ve toplum sağlığını iyileştirme potansiyeline sahiptir. ML'nin PN'ye entegre edilmesinin potansiyeli önemlidir, çünkü bu teknolojiler nutrigenomik ve diyet modellerinin karakteristik özelliği olan büyük ve karmaşık veri kümelerini yönetebilmekte ve analiz edebilmektedir. ML, klinik beslenmede tarama ve değerlendirmeyi iyileştirebilir, klinik olayları ve sonuçları tahmin edebilmektedir. Mikrobiyota ve metabolomik profiller gibi çeşitli veri kaynaklarını klinik durumlarla entegre edebileceği düşünülmektedir. Bu teknolojiler, diyet değerlendirmesinde, gıda maddelerini tanımada, hastalık önleme modellerini tahmin etmede, hastalıkları teşhis etme ve izlemede yenilikçi yaklaşımlar sunmaktadır. Özellikle ML, PN için uygun tahmini modeller geliştirmede, karmaşık özelliklerin dahil edilmesini kolaylaştırmada ve yüksek performanslı PN yaklaşımlarına olanak sağlamada umut verici sonuçlar göstermiştir. Dahası ML, bireysel genetik verilere dayalı kişiselleştirilmiş diyet planlarının tasarımını destekleyebilir. Kilo yönetimi ve kronik hastalıkları önleme dahil olmak üzere çeşitli sağlık koşullarında hasta sonuçlarını potansiyel olarak iyileştirebileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla yapay zekanın beslenmeye dahil edilmesi önemli bir potansiyel sunmaktadır (Singar ve ark 2024).

PN'nin diyet önerilerinde devrim yaratma potansiyeli derin ve çok yönlüdür. Genetik, fenotipik ve çevresel verileri bir araya getiren PN, beslenme ve sağlığa nüanslı bir yaklaşım sunarak, diyet önerilerini bireysel biyolojik profillere göre uyarlayarak daha iyi sonuçlar vaat etmektedir. Bu kişiselleştirilmiş yaklaşım, tek tip beslenme kılavuzlarının sınırlılık gösterdiği obezite, kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi kronik hastalıkların ele alınmasında özellikle önemlidir. PN yalnızca diyet müdahalelerinin hassasiyetini artırmakla kalmaz, aynı zamanda artan tüketici talebine de uyum sağlar (Singar ve ark 2024).

6.2. Gen Düzenleme Teknolojileri (CRISPR) ve Beslenme İlişkisi

Kümelenmiş düzenli aralıklarla kısa palindromik tekrarlar (CRISPR) düzenleme teknolojisi gibi genom cerrahisi tekniklerinin ortaya çıkışı, araştırmacılara genom içinde hedeflenen değişiklikleri hassas bir şekilde

uygulamak için güçlü bir araç sağlamıştır. Son keşfinden bu yana, CRISPR-Cas sisteminde, hedef dışı etkileri azaltmak için yüksek doğruluklu Cas9 varyantları ve CRISPRa/CRISPRi ile transkripsiyonel aktivasyon veya susturma gibi yeni modifikasyonlar yapılmıştır (Chan ve ark 2017).

CRISPR/Cas9 sistemi, bakteri ve arkelerde bulunan RNA tabanlı bir adaptif bağışıklık sistemidir. Çeşitli çalışmalar, CRISPR/Cas9 sistemi ile çok çeşitli insan genlerinin hedeflenebileceğini ve kanserler de dahil olmak üzere bazı insan hastalıklarının tedavi edilebileceğini göstermiştir. CRISPR/Cas9 gen düzenleme, genomu kontrol etmek için kullanılan en etkili tekniklerinden biridir. Çalışmalar, CRISPR/Cas9 teknolojisinin kanser tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılma potansiyeline sahip olmasının yanı sıra, mevcut tedavilerin etkinliğini artırmak için de kullanılabileceğini göstermiştir. Kuşkusuz, ilaç direnci sorunu kanser tedavisindeki temel engellerden biridir (Vaghari-Tabari ve ark 2022).

Kanser, genomdaki epigenetik modifikasyonların birikimiyle gösterilebilen en yaygın ölümcül hastalıklar arasında olmasına karşın geleneksel kemoterapinin dezavantajı, spesifik hedeflemenin olmaması ve kemoterapötik ilaçlara karşı direnç önemli sorunlardır. Bu nedenle, kanser tedavisini kolaylaştırabilecek yeni moleküler hedeflerin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Kanser hücrelerindeki mutasyona uğramış onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin akıllı terapötik hedefler olarak işlev görebileceği ve tümör baskılayıcı genlerin modülasyonunun tümör hücrelerinde apoptozu indükleyebileceği öne sürülmüştür. Liu ve ark (2014) tümör baskılayıcı genlerin, yani hBax, E-kadherin ve p21'in CRISPR-Cas9 aracılı düzenlenmesi yoluyla mesane kanseri hücre proliferasyonunun etkili bir şekilde inhibe edildiğini, hücre hareketliliğinin azaldığını ve apoptozun indüklendiğini gözlemlemişlerdir. Kemoterapi ilaçlarına direnç, kemoterapinin yaygın bir dezavantajıdır. Çoklu ilaç direnci-1 (MDR1) geni, membran çıkış pompası P-glikoproteinini kodlamaktadır. MDR1'in aşırı ekspresyonu, kanser karşıtı ilaçların hücrelerden dışarı atılmasını kolaylaştırır ve bu da kemoterapötik ilaç direncine yol açmaktadır. Osteosarkom hücre hatlarında MDR1'in CRISPR-Cas9 aracılı baskılanması, kemoterapötik ilaçlara karşı duyarlılığı geri kazandırmıştır. Benzer şekilde, epidermal büyüme faktörü reseptörünün 790. pozisyonundaki ekson 20'de (T790M) oluşan sekonder mutasyonla edinilen ilaç direncinin olası yönetimi de akciğer kanserini tedavi etmek için etkili bir strateji olabileceği düşünülmektedir. SHC SH2-domain bağlayıcı protein 1 (SHCBP1), hücre çoğalmasının düzenlenmesinde kritik öneme sahip kolajen homolog ailesinin bir üyesidir. SHCBP1 geninin aşırı ekspresyonu çeşitli hastalıklarda, özellikle kanserde bildirildiğinden, potansiyel bir tedavi hedefi ve kanser için uygun bir tanı biyobelirteci olabilir. SHCBP1 geninin CRISPR-Cas9 aracılı nakavtının, meme kanseri hücrelerinde kanser hücresi çoğalmasını engelleyebileceği ve apoptozu tetikleyebileceği gösterilmiştir (Sharma ve ark 2020).

CRISPR-Cas9 genom düzenlemesinin alerjik ve immünolojik durumlar için terapötik rolü de bildirilmiştir. Bakteriyel veya viral enfeksiyon aracılı kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astımın alveoler makrofajlarında hücre yüzey glikoproteini MUC18 veya CD146nın ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. MUC18 geninin yok edilmesi, mikrobiyal enfeksiyon tarafından uyarılan birincil burun hava yolu epitel hücrelerinde, Toll benzeri reseptör (TLR) agonistlerini (örn., TLR2, TLR3 ve TLR4) taklit ederek proinflamatuar bir kemokin olan interlökin (IL-8) düzeyini düşürdüğü gözlemlenmiştir (Sharma ve ark 2020).

Claussnitzer ve ark CRISPER-CAS9 genom düzenlemesiyle yaptıkları çalışmada, hastadan alınan birincil adipositleri kullanarak FTO riskli alellerini risksiz alellere dönüştürmüşler ve beyaz adipoziteden kahverengi adipoziteyi geri kazandırmayı başarmışlardır (Reddy ve ark 2018).

Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) geni, kolesterol homeostazının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. PCSK9 geninin fonksiyon kazanımı mutasyonu hiperkolesterolemiye ve bununla beraber ateroskleroza neden olabilmektedir. Jiang ve ark (2017) farelerde PCSK9 geninin CRISPR-Cas9 aracılı terapötik hedeflenmesini bildirmişlerdir. Sharma ve ark (2020) CRISPR-Cas9 genom düzenleme aracının ateroskleroz araştırmasında yetişkin farelerde düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü genini bozduğu ve PCSK9 genini aşırı uyardığını da bildirmişlerdir.

Villiger ve ark (2018), farelerde CRISPR-Cas9 düzenleyici sistemleri kullanarak otozomal resesif bir karaciğer hastalığı olan PKU'yu tedavi etmek için PAH ^{enu2} genindeki mutasyonları düzelterek PAH^{enu2} genine sahip farelerde %63'e varan oranlara mRNA düzeltmelerinin olduğunun, PAH enzim aktivitesinin restorasyonu ve hafif fur fenotipinin geri dönüşünü gözlemlemişlerdir (Villiger ve ark 2018).

7. SONUÇ

Beslenme biliminin genetikle birleştiği nutrigenetik ve nutrigenomik alanları, bireysel farklılıkların sağlık üzerindeki etkisini anlamada önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur. İnsan genomundaki varyasyonların besin ögelerine verilen tepkileri farklılaştırdığı, aynı zamanda beslenmenin gen ifadesi ve metabolik süreçler üzerinde düzenleyici bir rol oynadığı artık bilimsel olarak kabul görmektedir. Nutrigenetik, bireyin genetik yapısına göre optimal beslenme modelinin belirlenmesine olanak tanırken, nutrigenomik bu beslenme biçimlerinin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Bu iki alanın birlikte değerlendirilmesi, hastalık riskinin azaltılması ve PN stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük bir potansiyel taşımaktadır.

Kronik hastalıkların, özellikle obezite, T2DM ve CVD gibi hastalıkların önlenmesinde gen-besin etkileşimlerinin anlaşılması kritik bir öneme sahiptir. Genetik varyasyonlar, enerji metabolizması, lipit profili, inflamasyon ve glikoz

toleransı gibi mekanizmalar üzerinden bireyin beslenme yanıtını etkileyebilmekte, bu da PN yaklaşımlarının bilimsel temelini oluşturmaktadır. Nutrigenetik testler ve genom analizleriyle desteklenen bu yaklaşımlar, geleneksel "herkese aynı diyet" anlayışının yerini, bireysel genetik yapıya ve mikrobiyota kompozisyonuna dayalı PN modellerine bırakmaktadır.

Ayrıca, epigenetik mekanizmalar ve bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan araştırmalar, beslenmenin yalnızca genetik düzeyde değil, aynı zamanda gen ifadesi ve metabolik homeostaz üzerinde kalıcı etkiler yarattığını göstermektedir. Bu bulgular, çevresel faktörlerin ve yaşam tarzı seçimlerinin genetik yatkınlıkla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, nutrigenetik ve nutrigenomik bilimi, bireylerin sağlık yönetimini genetik bilgiye dayalı olarak şekillendiren yeni bir dönemin kapılarını aralamaktadır. Bu alanların gelişimi hem koruyucu hem de tedavi edici beslenme uygulamalarında kişiye özgü stratejilerin geliştirilmesini sağlayacak, böylece toplum sağlığı açısından sürdürülebilir ve bilim temelli çözümler sunacaktır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, genetik, mikrobiyota ve çevresel faktörlerin bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesini sağlayarak PN'nin klinik uygulamalara entegrasyonunu hızlandıracaktır.

8.KAYNAKLAR

Afman L, Müller M, 2006. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. J Am Diet Assoc, 106(4):569-76.

Artero MR, Minery A, Nedelcev L, Radanova M, Roumenina LT, 2025. Complement and the hallmarks of cancer. Semin Immunol, 78:101950.

Bedrač L, Deutsch L, Terzić S, Červek M, Šelb J, Ašič U, Verstraeten LMG, Kuščer E, Cvetko F, 2024. Towards precision sports nutrition for endurance athletes: A scoping review of application of omics and wearables technologies. Nutrients, 16(22):3943.

Chan L, Mahajan VB, Tsang SH, 2017. Genome surgery and gene therapy in retinal disorders, Yale J Biol Med, 90(4):523-532.

Del Bosque-Plata L, Martínez-Martínez E, Espinoza-Camacho MÁ, Gragnoli C, 2021. The role of TCF7L2 in type 2 diabetes, Diabetes, 70(6):1220-1228.

Duarte MKRN, Leite-Lais L, Agnez-Lima LF, Maciel BLL, Morais, 2024. Obesity and nutrigenetic testing: New perspectives. Foods, 16, 607.

Farhud D, Zarif Yeganeh M, Zarif Yeganeh M, 2010. Nutrigenomics and nutrigenetics. Iran J Public Health, 39(4):1-14.

Ferguson JF, Allayee H, Gerszten RE, Ideraabdullah F, Kris-Etherton PM, Ordovás JM, Rimm EB, Wang TJ, Bennett BJ, 2016. Nutrigenomics, the microbiome, and gene-environment interactions: new directions in cardiovascular disease research, prevention, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association.Circ Cardiovasc Genet, 9(3):291-313.

Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, Martinez JA, 2016. Guide and position of the International society of nutrigenetics/nutrigenomics on personalised nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. J Nutrigenet Nutrigenomics, 9(1):12-27.

Gosalbes MJ, Durbán A, Pignatelli M, Abellan JJ, Jimenez-Hernandez N, Perez-Cobas AE, Latorre A, Moya A, 2011. A metatranscriptomic approach to analyze functional human gut microbiota. PLoS One, 6:e17447.

Guest NS, Horne J, Vanderhout SM, El-Sohemy A, 2019. Sport nutrigenomics: Personalized nutrition for athletic performance. Front Nutr, 19:6:8.

Heianza Y, Qi L, 2017. Gene-Diet İnteraction and precision nutrition in obesity. Int J Mol Sci, 7;18(4):787.

Kassem NM, Abdelmegid YA, El-Sayed MK, Sayed RS, Abdel-Aalla MH, Kassem HA, 2023. Nutrigenomics and microbiome shaping the future of personalized medicine: A review article. J Genet Eng Biotechnol, 21(1):134.

Kohlmeier M, De Caterina R, Ferguson LR, Görman U, Allayee H, Prasad C, Kang J, Nicoletti CF, Martinez JA, 2016. Guide and position of the İnternational

society of nutrigenetics/nutrigenomics on personalized nutrition: Part 2 - ethics, challenges and endeavors of precision nutrition. Lifestyle Genomics, 9(1), 28-46.

Kolmeder CA, De Been M, Nikkilä J, Ritamo I, Mättö J, Valmu L, Salojärvi J, Palva A, Salonen A, De Vos M, 2012. Comparative metaproteomic and diversity analysis of human gut microbiota. PLoS One, 7:e29913.

Lagoumintzis G, Patrinos GP, 2023. Triangulating nutrigenomics, metabolomics and microbiomics toward personalized nutrition and healthy living. Hum Genomics, 8;17(1):109.

Lam HN, Lin SP, Nguyen DHN, Chen CM, Su CT, Fang TC, Li SC, 2025. Integrative roles of functional foods, microbiotics, nutrigenetics, and nutrigenomics in managing type 2 diabetes and obesity. Nutrients, 7:17(4):608.

Li X, Qi L, 2022. Epigenetics in precision nutrition. J Pers Med, 28:12(4):533

Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, Thiele I, 2015. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. Front Genet, 6:148.

Marcum JA, 2020. Nutrigenetics/Nutrigenomics personalized nutrition and precision healthcare. Curr Nutr Rep, 9(4):338-345.

Mariman EC, 2007. Nutrigenomics in perspective. PGx, 8(5):421-4.

Mishra UN, Jena D, Sahu C, Devi R, Kumar R, Jena R, Anyachukwu Irondi E, Rout S, Tiwari RK, Lal MK, Baig MJ, Kumar A, 2022. Nutrigenomics: an inimitable interaction amid genomics, nutrition and health. Innov Food Sci Emerg Technol, 82:103196.

Mutch DM, Wahli W, Williamson G, 2005. Nutrigenomics and nutrigenetics: The emerging faces of nutrition. FASEB J, 19(12):1602-16.

Qi Q, Downer MK, Kilpelainen TO, Taal HR, Barton SJ, Ntalla I, Standl M, Boraska V, Huikari V, Kiefte-de Jong JC, Körner A, Lakka TA, Liu G, Magnusson J , Okuda M, Raitakari O, Richmond R, Scott RA, ES Bailey M, Scheuermann K, Holloway JW, Inskip H, Isasi CR, Mossavar-Rahmani Y, WV Jaddoe V, Laitinen J, Lindi V, Melén E, Pitsiladis Y, Pitkänen N, Snieder H, Heinrich J, J. Timpson N, Wang T, Yuji H, Zeggini E, V. Dedoussis G, C. Kaplan R, Wylie-Rosett J, Ruth JF Loos F, Qi L, 2015. Dietary intake, FTO genetic variants, and obesity: A combined analysis of over 16,000 children and adolescents. Diabet, 64:2467–2476.

Ramos-Lopez O, Assmann TS, Astudillo Muñoz EY, Baquerizo-Sedano L, Barrón-Cabrera E, Bernal CA, Bressan J, Cuevas-Sierra A, Dávalos A, De la Cruz-Mosso U, De la Garza AL, De Luis DA, Díaz de la Garza RI, Dos Santos K, Fernández-Condori RC, Fernández-Quintela A, Garcia Diaz DF, Gonzalez-Becerra K, Lopes Rosado E, López de Las Hazas MC, Marín Alejandre BA, Angel Martin A, Martinez-Lopez E, Martínez-Urbistondo D, Milagro FI, Hermsdorff HHM, Muguerza B, Nicoletti CF, Obregón Rivas AM, Parra-Rojas I, Portillo MP, Santos JL, Steemburgo T, Tejero ME, Terán AC, Treviño V, Vizmanos B, Martinez JA, 2025. Guidance and position of RINN22 regarding precision nutrition and nutriomics. Lifestyle Genom, 18(1):1-19.

Reddy VS, Palika R, Ismail A, Pullakhandam R, Reddy GB, 2018. Nutrigenomics: Opportunities & challenges for public health nutrition, Indian J Med Res, 148(5):632-641

Resmi Gazete, 10.01.2020.31004 sayılı Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezleri Yönetmeliği. p.4.

Roche HM, 2006. Nutrigenomics—new approaches for human nutrition research. J Sci Food Agric, 86(8):1156-1163.

Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K, 2018. Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components. Eur J Nutr, 57(1):1-24.

Sales NM, Pelegrini PB, Goersch MC, 2014. Nutrigenomics: Definitions and advances of this new science, J Nutr Metab, 202759.

Sharma G, Sharma AR, Bhattacharya M, Lee SS, Chakraborty C, 2021. CRISPR-Cas9: A Preclinical and clinical perspective for the treatment of human diseases. Mol Ther, 3;29(2):571-586.

Singar S, Nagpal R, Arjmandi BH, Akhavan NS, 2024. Personalized nutrition: Tailoring dietary recommendations through genetic ınsights. Nutrients, 13;16(16):2673.

Torres N, Tovar AR, 2021. The Present and future of personalized nutrition. Rev Invest Clin, 73(5):321-325.

Vaghari-Tabari M, Hassanpour P, Sadeghsoltani F, Malakoti F, Alemi F, Qujeq D, Asemi Z, Yousefi B, 2022. CRISPR/Cas9 gene editing: A new approach for overcoming drug resistance in cancer. Cell Mol Biol Lett, 27(1):49.

Van der Werf MJ, Schuren FHJ, Bijlsma S, Tas AC, Ommen BV, 2001. Nutrigenomics: Application of genomics technologies in nutritional sciences and food technology. J Food Sci, 66(6):772-780.

Villiger L, Grisch-Chan HM, Lindsay H, Rignalda F, Pogliano CB, Allegri G, Fingerhut R, Haberle J, Matos J, Robinson MD, Yendi T, Schwank G, 2018. Treatment of a metabolic liver disease in adult mice through in vivo genome-based editing. Nat Med, 24:1519–1525.

Wei X, Yan X, Zou D, Yang Z, Wang X, Liu W, Wang S, Li X, Han J, Huang L, Yuan J, 2013. Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach. BMC Gastroenterol, 13:175.

BÖLÜM 3

Propolisin Oral Sağlıktaki Terapötik Potansiyeli: Güncel Kanıtlar ve Klinik Yaklaşımlar

Emine Sönmez[1]

[1] Doç. Dr., Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-4418-5599

1. Giriş

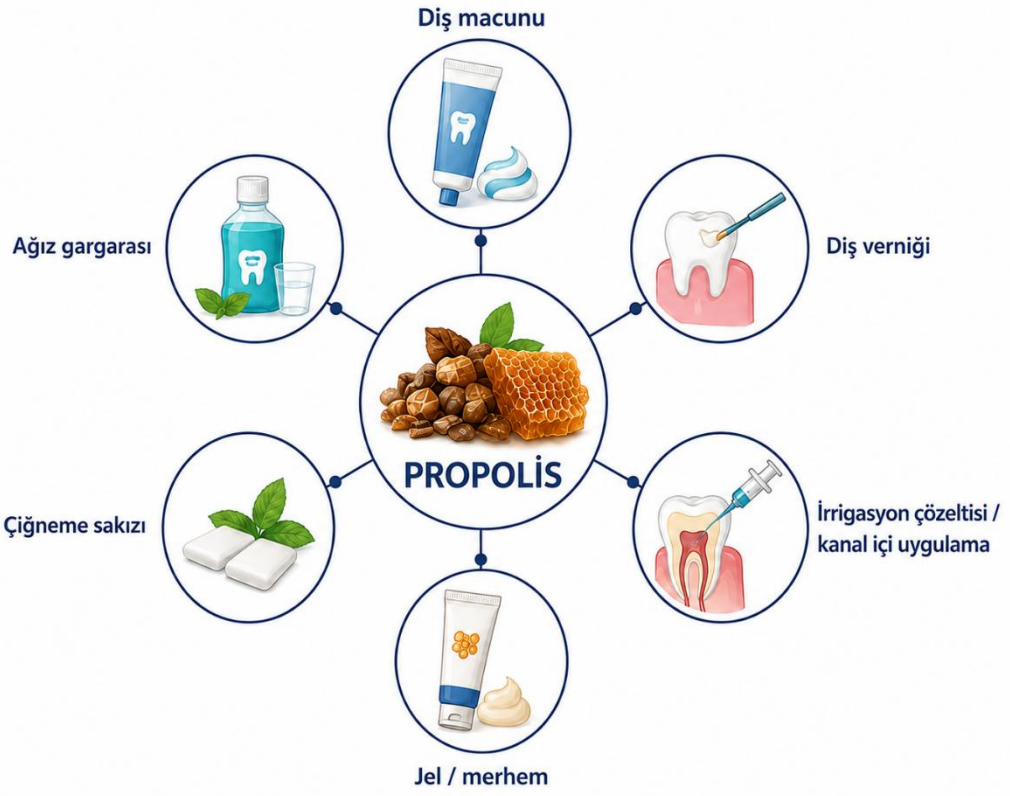
Ağız sağlığı, bireyin genel sağlığının korunmasında temel rol oynayan önemli bir sağlık bileşenidir. Sağlıklı bir ağız ortamının sürdürülmesi; beslenme, konuşma ve yaşam kalitesinin devamlılığı açısından olduğu kadar birçok sistemik hastalığın önlenmesi bakımından da büyük önem taşımaktadır (Etebarian vd., 2024; Özdem ve Erdoğan, 2024). Ağız boşluğu, bakteriler, mantarlar, virüsler ve diğer mikroorganizmalardan oluşan oldukça kompleks bir mikrobiyal ekosisteme ev sahipliği yapmaktadır. Bu mikroorganizmalar fizyolojik koşullarda konak bağışıklık sistemi ile dengeli bir ilişki içerisinde bulunurken, mikrobiyal kompozisyonda meydana gelen değişiklikler oral mikrobiyotanın dengesinin bozulmasına (oral disbiyozis) neden olabilmektedir.

Oral mikrobiyotanın dengesinin bozulması, başta diş çürüğü ve periodontal hastalıklar olmak üzere birçok oral enfeksiyonun gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Etebarian vd., 2024; Alghutaimel vd., 2024). Oral patojenlerin büyük çoğunluğu diş yüzeyi ve oral dokular üzerinde biyofilm yapısı oluşturarak yaşamlarını sürdürmektedir. Biyofilm içerisinde organize olan mikroorganizmalar, ekstraselüler polimerik matriks sayesinde konak savunma mekanizmalarından ve antimikrobiyal ajanların etkisinden daha etkin şekilde korunabilmekte, bu durum enfeksiyonların kalıcılığına ve tedavisinin güçleşmesine katkıda bulunmaktadır (Alghutaimel vd., 2024; Ballouk vd., 2025).

Ağız boşluğunda gelişen enfeksiyonların önlenmesi ve oral mikrobiyal dengenin korunması, ağız sağlığının sürdürülmesinde temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bu nedenle oral patojenlerin kontrol altına alınması ve oral mikrobiyotanın dengelenmesine yönelik yeni biyolojik ajanların geliştirilmesine yönelik çalışmalar son yıllarda önemli ölçüde artmıştır (Etebarian vd., 2024; Abbasi vd., 2018). Günümüzde dental plak kontrolü ve oral enfeksiyonların önlenmesinde klorheksidin, farklı antiseptik gargaralar ve çeşitli antimikrobiyal preparatlar yaygın olarak kullanılmaktadır (Gholamine vd., 2023; Alghutaimel vd., 2024). Bununla birlikte bu preparatların uzun süreli kullanımının dişlerde renklenme, tat alma duyusunda değişiklik ve oral mukozada irritasyon gibi istenmeyen etkilere yol açabilmesi, daha güvenli ve biyouyumlu alternatiflerin araştırılmasına olan ilgiyi artırmıştır (Chatzopoulos vd., 2022; Alkhaled, 2022). Bu kapsamda doğal ürünler, özellikle de arı ürünleri, sahip oldukları antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özellikler nedeniyle ağız ve diş sağlığı alanında umut verici biyolojik ajanlar olarak değerlendirilmektedir (Etebarian vd., 2024; Ballouk vd., 2025). Özellikle bitkisel kökenli doğal ürünler ile apiterapi kapsamında değerlendirilen arı ürünleri, sahip oldukları antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar ve immünomodülatör özellikleri nedeniyle ağız ve diş sağlığı alanında yoğun olarak araştırılmaktadır (Khurshid vd., 2017; Ballouk vd., 2025).

Arı ürünleri arasında yer alan propolis, işçi bal arılarının çeşitli bitkilerin tomurcuk, yaprak ve kabuklarından topladıkları reçinemsi maddeleri balmumu ve enzimatik salgıları ile işlemeleri sonucu oluşan doğal bir üründür (Durazzo vd., 2021). Yüzyıllardır geleneksel tıpta kullanılan propolis, sahip olduğu antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve yara iyileştirici özellikleri nedeniyle günümüzde tıp ve diş hekimliği alanında yoğun olarak araştırılan doğal ürünlerden biri hâline gelmiştir (Sforcin ve Bankova, 2011; Wagh, 2013; Assis vd., 2022). Son yıllarda gerçekleştirilen *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalar, propolisin oral mikrobiyotanın dengelenmesine katkı sağlayabildiğini, oral patojenlerin çoğalmasını ve biyofilm oluşumunu baskılayabildiğini, inflamatuvar yanıtı düzenleyebildiğini ve oral dokuların iyileşme sürecini destekleyebildiğini göstermektedir (Akca vd., 2016; Ophori vd., 2010). Bu özellikleri sayesinde propolis; diş çürüğü, periodontal hastalıklar, oral kandidiyazis, endodontik enfeksiyonlar ve oral mukozal lezyonlar başta olmak üzere birçok oral hastalığın önlenmesi ve destekleyici tedavisinde umut vadeden doğal bir biyolojik ajan olarak değerlendirilmektedir (Gholamine vd., 2023; Alghutaimel vd., 2024).

Bu bölümde propolisin kimyasal bileşimi, oral sağlığı destekleyen biyolojik etki mekanizmaları, farklı oral hastalıklardaki terapötik potansiyeli ve diş hekimliğindeki güncel uygulamaları, mevcut bilimsel kanıtlar doğrultusunda kapsamlı olarak ele alınacaktır (Şekil 1).



Şekil 1: Propolisin oral sağlıkta başlıca farmasötik uygulama alanları

2. Propolisin Kimyasal Bileşimi

Propolis, işçi bal arılarının (*Apis mellifera*) bitkilerin tomurcuk, yaprak, genç sürgün ve kabuklarından topladıkları reçinemsi maddeleri balmumu, polen ve enzimatik salgıları ile işleyerek oluşturduğu doğal bir arı ürünüdür (Sforcin, 2016). Propolis kelimesi Yunanca kökenli olup "pro" (önünde, savunma) ve "polis" (şehir) sözcüklerinden türemiştir ve "kovanın savunulması" anlamına gelmektedir (Deswal vd., 2016). Arılar propolisi, kovanın çatlaklarını kapatmak, yapısal bütünlüğünü korumak, sıcaklık ve nem dengesini düzenlemek ve bakteri, mantar, virüs ile parazitlere karşı aseptik bir ortam oluşturmak amacıyla kullanmaktadır (Özdem ve Erdoğan, 2024; Zullkiflee vd., 2022).

Propolisin kimyasal kompozisyonu oldukça karmaşık olup; toplandığı bitki türü, coğrafi bölge, iklim koşulları, mevsim, arı ırkı ve ekstraksiyon yöntemi gibi birçok faktöre bağlı olarak önemli farklılıklar göstermektedir (Bankova, 2005; Salatino vd., 2011; Kasote vd., 2019). Farklı botanik kökenlerden elde edilen propolis örnekleri, içerdiği biyoaktif bileşiklerin miktarı ve çeşitliliği bakımından birbirinden belirgin şekilde ayrılmaktadır. Bu nedenle farklı bölgelerden elde

edilen propolislerin biyolojik aktivitelerinde de önemli değişkenlikler gözlenmektedir (Koru vd., 2007; Zulhendri vd., 2022; Ballouk vd., 2025). Örneğin Avrupa propolisi çoğunlukla *Populus* türlerinden köken alırken, Brezilya yeşil propolisi ağırlıklı olarak *Baccharis dracunculifolia*, Brezilya kırmızı propolisi ise *Dalbergia ecastophyllum* kaynaklı reçinelerden oluşmaktadır. Bu botanik farklılıklar propolisin fenolik bileşimini doğrudan etkileyerek antimikrobiyal, antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliğinde farklılıklara neden olmaktadır (Kasote vd., 2022; Salatino vd., 2011).

Günümüze kadar propolis yapısında 500'den fazla biyoaktif bileşik tanımlanmış olup, bunların büyük bölümünü flavonoidler, fenolik asitler ve esterleri, terpenoidler, aromatik aldehitler, amino asitler, vitaminler ve mineraller oluşturmaktadır (Huang vd., 2014). Ham propolisin genel kimyasal kompozisyonu yaklaşık %50 bitkisel reçine ve balsam, %30 balmumu, %10 uçucu ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 oranında organik ile inorganik bileşiklerden meydana gelmektedir (Miguel ve Antunes, 2011; Juliano vd., 2007; Popova vd., 2010). Bununla birlikte bu oranlar propolisin elde edildiği bölgeye göre değişebilmektedir.

Flavonoidler propolisin biyolojik aktivitesinden sorumlu en önemli fitokimyasal gruplardan biridir. Pinosembrin (pinocembrin), galangin, krisin (chrysin), pinobanksin, apigenin, kuersetin ve kaempferol propoliste en sık tanımlanan flavonoidler arasında yer almakta olup, bu bileşiklerin antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar ve antibiyofilm etkilerinin oluşmasında önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Khurshid vd., 2017; Alghutaimel vd., 2024; Ballouk vd., 2025). Fenolik bileşikler içerisinde ise kafeik asit, ferulik asit, p-kumarik asit ve bunların esterleri propolisin karakteristik bileşenleri arasında yer almaktadır. Özellikle kafeik asit fenetil esteri (CAPE), propolisin en iyi araştırılmış biyoaktif bileşiklerinden biri olup antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antioksidan etkilerinin yanı sıra antikanser aktivitesine de katkıda bulunmaktadır (Khurshid vd., 2017; Sforcin ve Bankova, 2011).

Flavonoidler ve fenolik asitlerin yanı sıra propoliste artepillin C, diterpenler, triterpenler, aromatik alkoller, steroidler, yağ asitleri, şekerler, amino asitler ve eser elementler de bulunmaktadır. Bu zengin fitokimyasal yapı propolisin çok yönlü biyolojik aktivitesinin temelini oluşturmaktadır (Salatino vd., 2011; Huang vd., 2014). Propolisin biyolojik etkinliği tek bir bileşiğe bağlı olmayıp, içerdiği çok sayıdaki fitokimyasal bileşiğin sinerjistik etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle saflaştırılmış tek bir flavonoid ya da fenolik bileşiğin biyolojik aktivitesi ile ham propolis ekstraktının oluşturduğu etki çoğu zaman birbirinden farklı olmaktadır (Sforcin ve Bankova, 2011).

Propolisin kimyasal içeriğini belirleyen önemli faktörlerden biri de ekstraksiyon yöntemidir. Günümüzde etanol, su ve propilen glikol en sık

kullanılan ekstraksiyon çözücüleri arasında yer alırken, ultrason destekli ekstraksiyon, mikrodalga destekli ekstraksiyon ve süperkritik karbondioksit ekstraksiyonu gibi modern yöntemler daha yüksek ekstraksiyon verimi ve biyoaktif bileşiklerin korunması açısından avantaj sağlamaktadır (Sforcin, 2016). Kimyasal kompozisyondaki bu değişkenlik, propolisin biyolojik aktivitesini ve klinik etkinliğini doğrudan etkilediğinden, özellikle ağız ve diş sağlığı alanında geliştirilen propolis bazlı ürünlerde standardize ekstraktların kullanılması büyük önem taşımaktadır.

3. Propolisin Oral Sağlık Üzerindeki Etkileri

3.1. Diş Çürükleri

Diş çürüğü, diş sert dokularının demineralizasyonu ile karakterize, biyofilm ilişkili, multifaktöriyel ve kronik bir hastalık olup dünya genelinde en yaygın görülen ağız hastalıklarından biridir (Peres vd., 2019). Hastalığın gelişiminde konak faktörleri, fermente olabilir karbonhidratların tüketimi, zaman ve oral mikrobiyota birlikte rol oynamaktadır (Takahashi ve Nyvad, 2011; Fejerskov vd., 2015). Günümüzde diş çürüğü, tek bir mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyondan ziyade, oral mikrobiyotada meydana gelen ekolojik değişimlerin sonucu gelişen biyofilm ilişkili bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Bowen ve Koo, 2011). Dental biyofilm içerisinde yer alan birçok mikroorganizma çürük gelişimine katkıda bulunsa da, *Streptococcus mutans* en önemli karyojenik bakterilerden biri olarak kabul edilmektedir (Koo vd., 2002a). *S. mutans*, sakkarozu glukoziltransferaz (GTF) enzimleri aracılığıyla çözünmeyen ekstraselüler polisakkaritlere dönüştürerek diş yüzeyine sıkıca tutunabilen bir biyofilm matriksi oluşturmaktadır (Duarte vd., 2003). Oluşan biyofilm matriksi bakterilerin diş yüzeyine adezyonunu kolaylaştırırken, karbonhidrat metabolizması sonucunda meydana gelen organik asitler biyofilm pH'sını düşürerek mine dokusunda demineralizasyonu hızlandırmaktadır (Bowen ve Koo, 2011). Bu nedenle günümüzde çürük gelişiminin önlenmesinde yalnızca bakteriyel çoğalmanın baskılanması değil, aynı zamanda adezyonun, biyofilm oluşumunun ve bakteriyel virülans faktörlerinin inhibisyonu da önemli hedefler arasında yer almaktadır (Koo vd., 2002a; Alghutaimel vd., 2024).

Koruyucu diş hekimliğinde mekanik plak kontrolü, florür preparatları ve klorheksidin gibi antiseptik ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır (Gholamine vd., 2023). Bununla birlikte biyofilm yapısının antimikrobiyal ajanlara karşı doğal bir bariyer oluşturması ve uzun süreli antiseptik kullanımına bağlı istenmeyen etkilerin görülebilmesi, doğal kaynaklı antikaryojenik ajanlara olan ilgiyi artırmıştır (Matoug-Elwerfelli vd., 2021). Bu kapsamda propolis, içerdiği flavonoidler, fenolik asitler ve diğer biyoaktif bileşikler sayesinde yalnızca antibakteriyel aktivite göstermesi değil, aynı zamanda çürük gelişiminde rol oynayan temel virülans mekanizmalarını hedef alabilmesi nedeniyle dikkat çeken doğal ürünlerden biri olarak değerlendirilmektedir (Khurshid vd., 2017; Ballouk

vd., 2025). Propolisin antikaryojenik etkisi çok yönlü bir mekanizmaya dayanmaktadır. Propoliste bulunan apigenin, pinosembrin, galangin, krisin ve kafeik asit fenetil esteri (CAPE) gibi biyoaktif bileşiklerin bakteriyel hücre membranının geçirgenliğini değiştirdiği, çeşitli enzim sistemlerini inhibe ettiği ve hücresel metabolizmayı baskıladığı bildirilmektedir (Abbasi vd., 2018; Sforcin ve Bankova, 2011). Bunun yanında bu bileşiklerin GTF aktivitesini inhibe ederek çözünmeyen glukan sentezini azalttığı, bakterilerin diş yüzeyine adezyonunu baskıladığı ve biyofilm oluşumunu önemli ölçüde engellediği gösterilmiştir (Park vd., 1998).

Propolisin çürük gelişimi üzerindeki etkisi ilk olarak *in vitro* çalışmalarla ortaya konulmuştur. Brezilya propolisi kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda, propolis ekstraktlarının *S. mutans* ve *Streptococcus sobrinus* üzerinde belirgin antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Duarte vd., 2003). Aynı çalışmada propolis ekstraktlarının GTF aktivitesini %80'in üzerinde inhibe ettiği, bakterilerin diş yüzeyine adezyonunu anlamlı düzeyde azalttığı ve özellikle nonpolar fraksiyonların daha güçlü antibakteriyel aktivite sergilediği gösterilmiştir. Koo vd. (2002a) ise propolisten izole edilen apigenin ile trans-trans-farnesolün biyofilm gelişiminin farklı basamaklarını hedeflediğini, apigeninin glukoziltransferaz enzimlerini inhibe ederken trans-trans-farnesolün bakteri hücre zarı üzerinde etkili olduğunu ve iki bileşiğin birlikte kullanılmasının biyofilm oluşumunu daha güçlü şekilde baskıladığını bildirmiştir.

İn vitro bulgular daha sonra deneysel hayvan modelleri ile de desteklenmiştir. Ikeno vd. (1991), etanolik Çin propolisinin Wistar sıçanlarında fissür çürüğü oluşumunu yaklaşık %60 oranında azalttığını bildirmiştir. Koo vd. (2002a), apigenin ve trans-trans-farnesol kombinasyonunun deneysel çürük gelişimini yaklaşık %60 oranında baskıladığını ve bu etkinin %0,12 klorheksidin ile sodyum florür uygulamalarıyla elde edilen sonuçlarla benzer olduğunu göstermiştir. Ayrıca Hayacibara vd. (2005) ve Arslan vd. (2012), Brezilya propolisinin farklı ekstraktlarının deneysel çürük oluşumunu anlamlı düzeyde azalttığını bildirmiştir.

İn vitro ve deneysel hayvan çalışmalarından elde edilen olumlu bulgular, propolisin diş çürüğünün önlenmesindeki potansiyelinin klinik çalışmalarla da değerlendirilmesini sağlamıştır. Klinik araştırmalarda propolis çoğunlukla gargara, diş macunu ve çiğneme sakızı formülasyonları içerisinde uygulanmış, dental plak oluşumu, karyojenik mikroorganizma yükü ve ağız hijyeni üzerine etkileri araştırılmıştır. Koo vd. (2002b) tarafından gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmada, %3 Brezilya propolisi içeren gargaranın üç gün boyunca günde iki kez kullanılmasının plak indeksi ile dental biyofilmde bulunan çözünmeyen polisakkarit miktarında anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir. Pereira vd. (2011), %5 Brezilya propolisi içeren gargaranın yetersiz ağız hijyenine sahip erişkin bireylerde plak birikimini anlamlı düzeyde azalttığını

bildirmiştir. Duailibe vd. (2007) tarafından gerçekleştirilen klinik çalışmada ise propolis içeren gargaranın yedi gün boyunca günde üç kez kullanılmasının katılımcıların yaklaşık yarısında tükürükteki *S. mutans* koloni sayısını azalttığı gösterilmiştir. Propolis içeren diş macunları ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar da umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Mohsin vd. (2015), propolis içeren ticari bir diş macununun dört haftalık kullanım sonrasında çocuklarda dental plak miktarını ve tükürükteki *S. mutans* düzeylerini anlamlı olarak azalttığını bildirmiştir. Benzer şekilde Lotif vd. (2022), sabit ortodontik tedavi gören adölesanlarda %1 Brezilya propolisi içeren diş macununun 28 günlük kullanımının plak indeksini düşürdüğünü ve tükürükteki *Lactobacillus* türlerinin sayısını azalttığını göstermiştir.

Propolisin farklı farmasötik formlarda uygulanabilirliği çiğneme sakızları ile de değerlendirilmiştir. Tulsani vd. (2014), %6,4 propolis içeren çiğneme sakızının kullanımından 15 ve 60 dakika sonra çocukların tükürüğündeki *S. mutans* düzeylerinde anlamlı azalma meydana geldiğini bildirmiştir. Bu bulgu, propolisin kısa süreli lokal uygulamalarda dahi antimikrobiyal etkinlik gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Propolis preparatlarının mevcut antiplak ajanlarıyla karşılaştırıldığı çalışmalar da dikkat çekici sonuçlar ortaya koymuştur. Bapat vd. (2021), %0,1 propolis içeren gargara ile %0,2 klorheksidin gargarasını karşılaştırdıkları randomize kontrollü çalışmada, her iki preparatın da *S. mutans* ve *Lactobacillus acidophilus* düzeylerini azaltmada benzer etkinlik gösterdiğini bildirmiştir.

Deneysel ve klinik çalışmalar propolisin diş çürüğünün önlenmesinde önemli bir biyolojik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Mevcut kanıtlar propolisin yalnızca *S. mutans* başta olmak üzere karyojenik mikroorganizmaların çoğalmasını baskılamakla kalmayıp, bakteriyel adezyonu azaltabildiğini, GTF aktivitesini inhibe edebildiğini ve biyofilm gelişimini sınırlandırabildiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte çalışmalar arasında propolisin botanik kökeni, kimyasal kompozisyonu, ekstraksiyon yöntemi, dozajı ve uygulama süresi açısından önemli farklılıklar bulunması nedeniyle sonuçların doğrudan karşılaştırılması güçleşmektedir. Bu nedenle propolisin koruyucu diş hekimliğindeki yerinin daha güçlü kanıtlarla ortaya konulabilmesi için kimyasal olarak standardize edilmiş preparatlarla yürütülecek, uzun takip süreli ve yüksek metodolojik kalitede randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

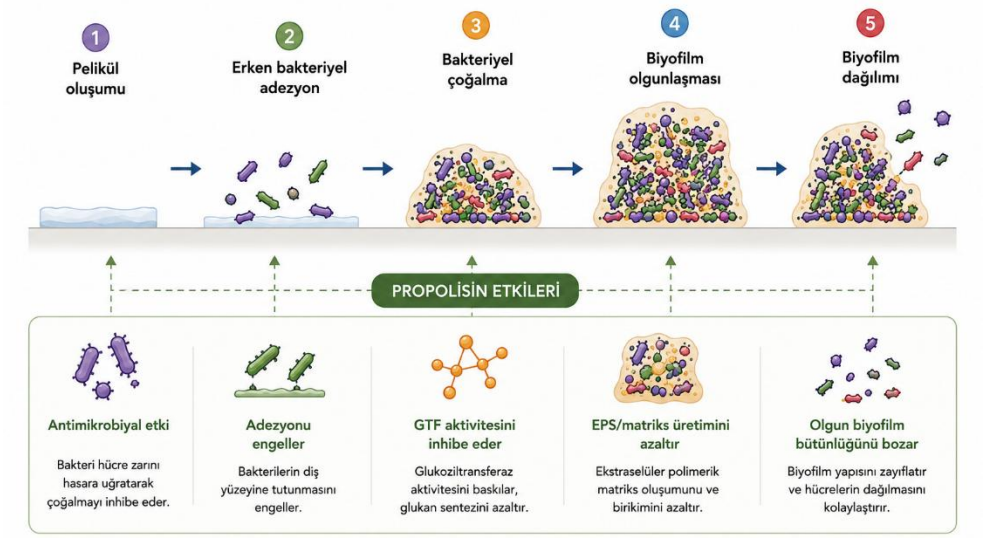
3.2. Oral Biyofilm

Oral biyofilm, diş yüzeyleri ve oral mukozaya tutunan mikroorganizmaların kendi ürettikleri ekstraselüler polimerik matriks (EPS) içerisinde organize olarak oluşturdukları dinamik mikrobiyal topluluklar olarak tanımlanmaktadır (Flemming ve Wingender, 2010). Bu yapı yalnızca bakterilerin yüzeye tutunmasını sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda mikroorganizmaları konak

bağışıklık sistemi, çevresel stres faktörleri ve antimikrobiyal ajanlardan koruyarak enfeksiyonların kronikleşmesine katkıda bulunmaktadır (Hall-Stoodley vd., 2004; Etebarian vd., 2023). Bu nedenle biyofilm oluşumunun kontrol altına alınması, diş çürüğü ve periodontal hastalıklar başta olmak üzere birçok oral enfeksiyonun önlenmesinde temel hedeflerden biri olarak kabul edilmektedir.

Oral biyofilm oluşumu; başlangıçta edinilmiş pelikıl tabakasının oluşması, öncü kolonizatör bakterilerin yüzeye adezyonu, ikincil kolonizatörlerin biyofilme katılması ve olgun biyofilm matriksinin gelişmesi şeklinde ilerleyen çok basamaklı bir süreçtir (Flemming ve Wingender, 2010). Özellikle *S. mutans* tarafından sentezlenen GTF enzimleri, sakkarozdan çözünmeyen glukanların oluşmasını sağlayarak bakterilerin diş yüzeyine güçlü şekilde tutunmasına ve biyofilm matriksinin olgunlaşmasına katkıda bulunmaktadır (Bowen ve Koo, 2011). Biyofilm matriksi içerisinde yer alan mikroorganizmalar planktonik hücrelere kıyasla antimikrobiyal ajanlara çok daha yüksek tolerans gösterebildiğinden, yalnızca bakteriyel büyümeyi baskılayan ajanlar biyofilm ilişkili enfeksiyonların kontrolünde çoğu zaman yetersiz kalmaktadır (Akca vd., 2016).

Propolis, oral biyofilm kontrolünde umut vadeden doğal ajanlardan biri olarak değerlendirilmektedir. Mevcut çalışmalar, propolisin yalnızca antibakteriyel aktivite göstermediğini; bakteriyel adezyonu azaltabildiğini, GTF aktivitesini inhibe ettiğini, ekstraselüler polisakkarit sentezini baskıladığını ve biyofilm matriksinin gelişimini engelleyebildiğini göstermektedir (Ballouk vd., 2025). Böylece propolis, biyofilm oluşumunun erken basamaklarından olgun biyofilm gelişimine kadar farklı süreçleri aynı anda hedefleyebilen çok yönlü bir etki mekanizmasına sahiptir (Şekil 2).



Şekil 2: Oral biyofilm gelişim basamakları ve propolisin biyofilm oluşumu üzerindeki başlıca etki mekanizmaları

Laboratuvar çalışmalarında propolisin antibiyofilm etkisi farklı oral patojenler üzerinde ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Duarte vd. (2003) farklı kimyasal fraksiyonlara ayrılmış Brezilya propolisinin *S. mutans* biyofilmleri üzerinde belirgin antiadezyon etkisi gösterdiğini ve GTF aktivitesini güçlü biçimde inhibe ettiğini bildirmiştir. Utispan vd. (2017) ise iğnesiz arılardan (*Trigona sirindhornae*) elde edilen propolis ekstraktının *S. mutans* biyofilm oluşumunu anlamlı düzeyde baskıladığını göstermiştir. Ayrıca Kouidhi vd. (2010) Tunus propolisinin antikaryojenik etkinliğinin biyofilm oluşumunun inhibisyonu ile yakından ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Propolisin yalnızca erken dönem biyofilm oluşumunda değil, olgun biyofilmler üzerinde de etkili olabileceği gösterilmiştir. Figueiredo vd. (2020), Brezilya kırmızı propolisinin çok türlü subgingival biyofilm modelinde kırmızı kompleks periodontal patojenlerin canlılığını anlamlı düzeyde azalttığını ve bu etkinin amoksisilin ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu bildirmiştir. Bu bulgu, propolisin yalnızca biyofilm oluşumunu önleyen değil, aynı zamanda olgun biyofilm yapısını bozabilen doğal bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

İn vitro bulgular klinik çalışmalarla da desteklenmektedir. Propolis içeren gargaralar, diş macunları, çiğneme sakızları ve verniklerin değerlendirildiği klinik araştırmalarda dental plak birikiminin azaldığı, biyofilm kontrolünün iyileştiği ve karyojenik mikroorganizmaların sayısının düştüğü bildirilmiştir (Koo vd., 2002b; Pereira vd., 2011; Mohsin vd., 2015; Lotif vd., 2022; Tulsani vd., 2014). Bununla birlikte mevcut çalışmaların önemli bir kısmında örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, kullanılan propolis preparatlarının kimyasal olarak

standardize edilmemiş olması ve metodolojik farklılıklar bulunması nedeniyle sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiği vurgulanmaktadır.

3.3. Gingivitis

Gingivitis, dental plak biyofilmine bağlı olarak gelişen, inflamasyonun dişeti dokuları ile sınırlı kaldığı ve periodontal bağ ile alveoler kemikte geri dönüşsüz yıkımın görülmediği inflamatuvar bir periodontal hastalıktır (Chapple vd., 2018; Caton vd., 2018). Klinik olarak eritem, ödem, papiller kontur değişikliği ve sondlamada kanama ile karakterize edilen gingivitis, uygun plak kontrolü sağlandığında büyük ölçüde geri dönüşümlü bir tablodur (Löe, 1967; Lang vd., 1990). Gingivitisin temel etiyolojik faktörünün dental plak olduğunu gösteren en güçlü kanıt, ağız hijyeninin geçici olarak durdurulmasıyla kısa sürede plak birikimi ve gingival inflamasyon geliştiğini, plak uzaklaştırıldığında ise inflamasyonun gerilediğini ortaya koyan deneysel insan çalışmalarından elde edilmiştir (Löe vd., 1965; Theilade vd., 1966).

Gingivitisin mikrobiyolojisi tek bir patojene indirgenemeyecek kadar karmaşıktır. Deneysel gingivitis çalışmalarında erken dönemde Gram-pozitif kok ve basillerin baskın olduğu, inflamasyon ilerledikçe filamanöz bakterilerin, Gram-negatif anaerobların ve daha kompleks bir subgingival floranın arttığı gösterilmiştir (Theilade vd., 1966). Bu nedenle gingivitis, belirli bir mikroorganizmanın tek başına neden olduğu bir enfeksiyon olmaktan çok, dental biyofilmde meydana gelen ekolojik değişimlerin ve konağın inflamatuvar yanıtının birlikte şekillendirdiği bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (Peycheva vd., 2019). Dental plakta bulunan mikrobiyal ürünler, sulkular epitel ve birleşim epiteli üzerinden konak immün sistemini uyararak gingival dokuda vasküler dilatasyona, gingival kreviküler sıvı akışında artışa ve nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçüne neden olmaktadır (Lang vd., 1990; Chapple vd., 2018). Bu inflamatuvar süreç klinikte ödem, eritem ve sondlamada kanama şeklinde izlenmektedir (Löe, 1967; Lang vd., 1990). Sondlamada kanama gingival inflamasyonun önemli bir klinik göstergesi olmakla birlikte, özellikle sigara içen bireylerde vazokonstriktif etki nedeniyle kanama yanıtı baskılanabileceğinden dikkatli yorumlanmalıdır (Lang vd., 1990; Chapple vd., 2018). Gingivitisin şiddeti yalnızca plak miktarıyla değil, konağa ait risk değiştiricilerle de ilişkilidir. Gebelikte hormonal değişikliklere bağlı olarak benzer plak düzeylerinde daha belirgin gingival inflamasyon gelişebildiği bildirilmiştir (Löe ve Silness, 1963). Sabit ortodontik apareyler, taşkın restorasyon kenarları ve plak retansiyonuna neden olan lokal faktörler etkili mekanik temizliği zorlaştırarak gingivitis riskini artırmaktadır (Boke vd., 2014; Lotif vd., 2022). Diyabet, sigara, ağız solunumu ve bazı ilaçlar da gingival inflamasyonun klinik görünümünü ve tedaviye yanıtını değiştirebilmektedir (Chapple vd., 2018; Caton vd., 2018). Gingivitis tedavisinin temelini dental biyofilmin mekanik olarak uzaklaştırılması oluşturmaktadır (Löe vd., 1965).

Etkili diş fırçalama, ara yüz temizliği, supragingival debridman ve plak retansiyonuna neden olan lokal faktörlerin düzeltilmesi tedavinin ana basamaklarıdır (Axelsson ve Lindhe, 1978; Chapple vd., 2018). Bununla birlikte bireysel ağız hijyeni uygulamalarının her zaman yeterli olmaması, destekleyici antimikrobiyal ve antiinflamatuvar ajanların gingivitis yönetimindeki kullanımını gündeme getirmiştir (Löe ve Schiött, 1970; Murray vd., 1997). Klorheksidin kısa dönem plak kontrolünde etkili bir antiseptik olarak kabul edilmekle birlikte, uzun süreli kullanımda dişlerde renklenme, tat değişikliği ve mukozal intolerans gibi istenmeyen etkilerle sınırlanabilmektedir (Löe ve Schiött, 1970; Murray vd., 1997). Murray vd. (1997), deneysel plak modelinde propolis içeren gargaranın de novo plak inhibisyonunda klorheksidinden daha düşük performans gösterdiğini bildirmiştir. Bu bulgu, propolis gibi doğal ajanların her formülasyonda klorheksidinle eşdeğer kabul edilemeyeceğini göstermektedir.

Propolisin gingivitis yönetimindeki potansiyeli antimikrobiyal, antibiyofilm, antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır. Propoliste bulunan flavonoidler ve fenolik bileşikler bakteriyel hücre duvarı ve membran bütünlüğünü bozarak mikrobiyal çoğalmayı baskılayabilmektedir (Gebara vd., 2002; De Vecchi ve Drago, 2007). Gebara vd. (2002), propolisin *Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Prevotella melaninogenica, Fusobacterium nucleatum* ve *Actinobacillus actinomycetemcomitans* gibi periodontal patojenler üzerinde düşük minimum inhibitör konsantrasyonu değerleriyle inhibitör etki gösterebildiğini bildirmiştir. Koru vd. (2007), Türkiye'nin farklı bölgelerinden ve Brezilya'dan elde edilen propolis örneklerinin anaerobik oral patojenler üzerinde değişen düzeylerde antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Propolisin antibiyofilm etkisi gingivitis açısından ayrıca önem taşımaktadır. Duarte vd. (2003), Brezilya propolisinin bakteriyel adezyonu azalttığını ve ekstraselüler polisakkarit sentezini baskılayarak biyofilm organizasyonunu bozduğunu bildirmiştir. Bu etkiler, propolisin yalnızca planktonik bakterileri hedeflemediğini, biyofilm oluşumunun erken basamaklarını da etkileyebildiğini göstermektedir.

Propolisin antiinflamatuvar etkisi, gingivitisin konak yanıtı ile ilişkili doğası nedeniyle klinik açıdan önemlidir (Sforcin ve Bankova, 2011). Propoliste bulunan CAPE ve flavonoidlerin inflamatuvar mediyatörlerin üretimini azalttığı ve oksidatif stresin doku üzerindeki yıkıcı etkilerini sınırladığı bildirilmektedir (Orsi ve Sforcin, 2008). Bu nedenle propolisin gingivitis üzerindeki etkisi yalnızca mikrobiyal yükü azaltmasıyla değil, inflamatuvar yanıtı modüle etmesiyle de açıklanmaktadır. Propolis içeren ağız gargaralarının gingivitis üzerindeki klinik etkisi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Krishna vd. (2019), %5 propolis içeren gargaranın 6 haftalık kullanımından sonra plak indeksinde %24,62 ve gingival indekste %23,66 oranında azalma sağladığını bildirmiştir. Kiani vd. (2022), çift kör randomize klinik çalışmalarında gingivitisli

32 bireyde propolis içeren gargaranın 15 ve 30 günlük kullanım sonunda sondlamada kanama değerlerini plaseboya göre daha belirgin biçimde azalttığını bildirmiştir.

Propolis içeren diş macunları da gingivitis kontrolünde araştırılmıştır. Machorowska-Pieniążek vd. (2021), ortodontik aparey kullanan ve gingivitis bulguları bulunan bireylerde propolis içeren diş macununun 35 günlük kullanım sonunda plak birikimini ve gingival sulkus kanamasını azalttığını bildirmiştir. Hassan ve Ahmed (2021), propolis içeren diş macunu kullanan bireylerde gingival kanama bulgularının azalmasının yanı sıra tükürükte IL-1β ve IL-6 düzeylerinde de düşüş olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, propolisin günlük ağız hijyeni ürünlerine eklenmesinin hem mikrobiyal yük hem de inflamatuvar yanıt üzerinde destekleyici etki oluşturabileceğini düşündürmektedir. Propolisin sistemik veya kombine preparatlar içinde kullanımı da sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Park vd. (2021), mangosten ve propolis ekstraktı içeren oral kapsülün gingivitis veya başlangıç periodontitisli bireylerde klinik ve immünolojik etkilerini incelemiş, ancak plak birikimi, sondlamada kanama, periodontal cep derinliği ve inflamatuvar belirteçler açısından test ve kontrol grupları arasında belirgin üstünlük saptamamıştır. Bu sonuç, propolisin klinik etkisinin kullanılan formülasyona, uygulama yoluna, hasta grubuna ve hastalık şiddetine bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir.

Topikal propolis preparatları daha çok periodontitis ve periodontal cep uygulamaları bağlamında değerlendirilmiş olsa da gingival inflamasyonun kontrolü açısından yol gösterici veriler sunmaktadır. Nakao vd. (2020), başlangıç periodontal tedavisinden sonra periodontal ceplere uygulanan 10 mg/mL propolis merheminin cep derinliği ve klinik ataşman düzeyinde iyileşme sağladığını ve *P. gingivalis* kolonilerini azalttığını bildirmiştir. Giammarinaro vd. (2018), cerrahi olmayan periodontal tedaviye propolis jel eklenmesinin klinik periodontal parametreleri iyileştirdiğini ve tükürük antioksidan kapasitesini artırdığını göstermiştir. Bu çalışmalar doğrudan gingivitis çalışması olmamakla birlikte, propolisin periodontal inflamasyon üzerindeki destekleyici potansiyelini göstermesi açısından önemlidir. Propolis ile klorheksidinin karşılaştırıldığı çalışmalar, doğal ajanların potansiyeli kadar sınırlılıklarını da ortaya koymaktadır. Özan vd. (2007), farklı konsantrasyonlarda hazırlanan propolis gargaralarının sitotoksisite açısından klorheksidine göre daha avantajlı olabileceğini, ancak antimikrobiyal etkinliğin konsantrasyona bağlı olarak değiştiğini bildirmiştir. Murray vd. (1997), klorheksidinin kısa dönem plak inhibisyonunda propolisten daha üstün olduğunu göstermiştir. Bu nedenle propolis, mevcut kanıtlarla klorheksidinin doğrudan yerine geçecek bir ajan olarak değil, uygun formülasyonlarda destekleyici ve tamamlayıcı bir doğal ürün olarak değerlendirilmelidir.

Propolisin gingivitis yönetiminde en güçlü yönü, mikrobiyal biyofilmi hedefleyen antimikrobiyal etkileri ile konağın inflamatuvar yanıtını sınırlayan antiinflamatuvar özelliklerini bir arada taşımasıdır (Gebara vd., 2002; Sforcin ve Bankova, 2011). Klinik çalışmalar propolis içeren gargara ve diş macunlarının plak indeksi, gingival indeks ve sondlamada kanama gibi parametrelerde iyileşme sağlayabileceğini göstermektedir (Krishna vd., 2019; Kiani vd., 2022; Machorowska-Pieniążek vd., 2021). Bununla birlikte gingivitis tedavisinde propolisin rutin klinik kullanımını güçlendirebilmek için standardize ekstraktlarla hazırlanmış, yeterli örnekleme sahip, körleme ve kontrol grubu tasarımı güçlü, uzun takip süreli randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.4. Endodontik Enfeksiyonlar

Endodontik enfeksiyonlar, pulpa dokusunun mikroorganizmalar tarafından enfekte olması ve enfeksiyonun kök kanal sistemi boyunca ilerleyerek periapikal dokulara yayılması sonucu gelişen polimikrobiyal enfeksiyonlardır (Kakehashi vd., 1965; Sundqvist, 1976). Pulpanın nekroze olmasıyla birlikte kök kanal sistemi, oksijen konsantrasyonunun düşük olduğu ve anaerob bakterilerin kolaylıkla çoğalabildiği uygun bir ortam hâline gelmektedir (Siqueira ve Rôças, 2009). Bu enfeksiyonlar tedavi edilmediğinde periapikal apse, kronik apikal periodontitis ve alveoler kemik yıkımı gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (Nair, 2006). Primer endodontik enfeksiyonlarda mikrobiyota büyük oranda zorunlu anaerob bakterilerden oluşurken, başarısız kök kanal tedavilerinde mikrobiyal kompozisyon değişmekte ve özellikle *Enterococcus faecalis* en sık izole edilen mikroorganizmalardan biri olarak öne çıkmaktadır (Sundqvist ve Figdor, 2003; Stuart vd., 2006). Bunun yanında *Candida albicans, F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia* ve *Actinomyces* türleri de persistan endodontik enfeksiyonlarda önemli rol oynayabilmektedir (Nair, 2006).

Endodontik tedavinin temel amacı, kök kanal sistemindeki mikroorganizmaların elimine edilmesi ve yeniden enfeksiyonun önlenmesidir (Ørstavik ve Pitt Ford, 2008). Bununla birlikte kök kanal anatomisinin oldukça kompleks olması, dentin tübüllerinin bakteriler için rezervuar oluşturması ve mikroorganizmaların biyofilm yapısı içerisinde bulunması nedeniyle mekanik şekillendirme tek başına yeterli olmamaktadır (Haapasalo ve Shen, 2013). Bu nedenle irrigasyon solüsyonları ve kanal içi medikamentler endodontik tedavinin vazgeçilmez bileşenleri arasında yer almaktadır (Mohammadi ve Dummer, 2011). Sodyum hipoklorit, klorheksidin ve kalsiyum hidroksit günümüzde en yaygın kullanılan endodontik dezenfektanlar olmakla birlikte, sitotoksisite, hoş olmayan tat ve koku, dentin mekanik özelliklerini olumsuz etkileyebilme ve dirençli biyofilmleri tamamen elimine edememe gibi bazı dezavantajlara sahiptir (Mohammadi ve Dummer, 2011; Haapasalo ve Shen, 2013). Bu sınırlılıklar, doğal kaynaklı antimikrobiyal ajanların endodontide kullanımına yönelik araştırmaları artırmıştır.

Propolis, sahip olduğu geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite, biyouyumluluğu ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle endodontide en fazla araştırılan doğal ürünlerden biridir (Parolia vd., 2010). Özellikle kök kanal tedavisinin başarısızlığından sıklıkla sorumlu tutulan *E. faecalis* üzerine gösterdiği inhibitör etki, propolisi endodontik uygulamalar açısından dikkat çekici hâle getirmiştir. Awawdeh vd. (2009), propolisin kanal içi medikament olarak etkinliğini kalsiyum hidroksit ile karşılaştırmış ve propolis uygulanan örneklerde *E. faecalis* sayısında anlamlı azalma meydana geldiğini bildirmiştir.

Madhubala vd. (2011), propolis, kalsiyum hidroksit ve %2 klorheksidinin *E. faecalis* üzerindeki etkinliklerini karşılaştırmış; propolisin bakteriyel eliminasyonda kalsiyum hidroksitten daha başarılı olduğunu, klorheksidine ise benzer düzeyde antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Benzer şekilde Parolia vd. (2010), propolisin kök kanal dezenfeksiyonunda umut vadeden doğal bir ajan olduğunu, ancak farklı propolis örnekleri arasında kimyasal bileşim farklılıklarının antimikrobiyal etkinliği önemli ölçüde etkileyebileceğini vurgulamıştır. Oncağ vd. (2006), propolis, kalsiyum hidroksit ve klorheksidinin *E. faecalis* üzerindeki etkinliklerini karşılaştırmış ve propolisin klorheksidine yakın düzeyde antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Ayrıca propolis uygulamasının periapikal dokular açısından biyouyumlu olması ve sitotoksik etkisinin düşük bulunması, klinik kullanım potansiyelini artıran önemli özellikler arasında değerlendirilmektedir (Parolia vd., 2010).

Endodontik enfeksiyonlarda biyofilm yapısının tedavi başarısını önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir (Haapasalo ve Shen, 2013). Propolisin yalnızca planktonik bakterilere değil, biyofilm içerisindeki mikroorganizmalara karşı da etkili olduğu gösterilmiş; özellikle *E. faecalis* biyofilmlerinde hücre adezyonunu azalttığı ve biyofilm bütünlüğünü bozduğu bildirilmiştir (Koo vd., 2002a; Awawdeh vd., 2009). Bunun yanında propolisin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde periapikal dokularda gelişen inflamasyonun kontrol altına alınmasına ve yara iyileşmesinin desteklenmesine katkı sağlayabileceği de ifade edilmektedir (Sforcin ve Bankova, 2011).

Propolis, *E. faecalis* başta olmak üzere endodontik enfeksiyonlarda rol oynayan birçok mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal aktivite göstermesi, biyofilm oluşumunu baskılaması ve yüksek biyouyumluluğa sahip olması nedeniyle kanal içi medikament olarak önemli bir potansiyele sahiptir. Mevcut deneysel bulgular oldukça umut verici olmakla birlikte, bu sonuçların klinik uygulamaya aktarılabilmesi için yeterli örneklem büyüklüğüne sahip, iyi tasarlanmış randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

3.5. Oral Kandidiyazis

Oral kandidiyazis, başta *C. albicans* olmak üzere Candida türlerinin ağız boşluğunda fırsatçı enfeksiyon oluşturması sonucu gelişen en yaygın oral fungal enfeksiyonlardan biridir (Samaranayake ve MacFarlane, 1990). Candida türleri

sağlıklı bireylerin oral mikrobiyotasında kommensal olarak bulunabilmekle birlikte, konağın bağışıklık sisteminin zayıflaması, tükürük akışının azalması, uzun süreli antibiyotik veya kortikosteroid kullanımı, diyabetes mellitus, protez kullanımı ve ileri yaş gibi predispozan faktörlerin varlığında patojen forma dönüşerek enfeksiyona neden olabilmektedir (Akpan ve Morgan, 2002; Williams ve Lewis, 2011). Klinik olarak psödomembranöz, eritematöz, hiperplastik ve protez stomatiti ile ilişkili kandidiyazis en sık görülen formlar arasında yer almaktadır (Samaranayake, 2009).

Oral kandidiyazisin patogenezinde Candida türlerinin oral epitel hücrelerine adezyonu, maya formundan hif formuna geçişi, hidrolitik enzim üretimi ve biyofilm oluşturma yeteneği temel virülans faktörlerini oluşturmaktadır (Calderone ve Fonzi, 2001). Özellikle biyofilm gelişimi, mantar hücrelerinin antifungal ajanlara karşı toleransını artırmakta ve enfeksiyonların kronikleşmesine katkıda bulunmaktadır (Ramage vd., 2005). Protez yüzeylerinde gelişen biyofilmler, protez stomatitinin tedavisini güçleştiren en önemli nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir (Coco vd., 2008). Oral kandidiyazis tedavisinde nistatin, amfoterisin B, mikonazol ve flukonazol gibi antifungal ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır (Pappas vd., 2016). Ancak özellikle biyofilm oluşturan Candida izolatlarında antifungal toleransın artması, uzun süreli tedavilerde nükslerin görülmesi ve bazı türlerde gelişen antifungal direnç nedeniyle alternatif veya destekleyici tedavi seçeneklerine olan ilgi giderek artmaktadır (Silva vd., 2012). Bu kapsamda propolis, sahip olduğu antifungal, antibiyofilm, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle oral kandidiyazis tedavisinde en fazla araştırılan doğal ürünlerden biri hâline gelmiştir (Sforcin ve Bankova, 2011). Propolisin antifungal etkisinin temelinde flavonoidler, fenolik asitler, aromatik esterler ve terpenoid bileşiklerin mantar hücre zarının geçirgenliğini bozması, ergosterol metabolizmasını etkilemesi ve hücresel metabolizmayı baskılaması yer almaktadır (Kujumgiev vd., 1999).

Kujumgiev vd. (1999), farklı coğrafi kökenlerden elde edilen propolis örneklerinin C. albicans üzerinde güçlü fungistatik ve fungisidal aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Benzer şekilde Ota vd. (2001), Brezilya propolisinin yalnızca planktonik C. albicans hücrelerini değil, gelişmekte olan biyofilmleri de anlamlı düzeyde baskıladığını göstermiştir. Siqueira vd. (2015), farklı propolis ekstraktlarının Candida türleri üzerindeki minimum inhibitör konsantrasyonlarını karşılaştırmış ve etanolik propolis ekstraktlarının yüksek antifungal aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Koo vd. (2002a), propolis bileşenlerinin yalnızca bakteriyel biyofilm oluşumunu değil, mantar hücrelerinin yüzeye tutunmasını da azaltabildiğini bildirmiştir. Bunun yanında Capoci vd. (2015), propolis uygulamasının C. albicans biyofilmlerinde hücre canlılığını azalttığını ve biyofilm matriksinin bütünlüğünü bozduğunu göstermiştir. Bu bulgular, propolisin özellikle biyofilm kaynaklı oral kandidiyazis olgularında destekleyici ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmalar da propolisin oral kandidiyazis üzerindeki terapötik etkilerini desteklemektedir. Santos vd. (2008), immünsüprese sıçanlarda oluşturulan oral kandidiyazis modelinde topikal propolis uygulamasının fungal yükü anlamlı düzeyde azalttığını ve epitel iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir. Benzer şekilde Berretta vd. (2012), standardize propolis ekstraktı içeren preparatların oral mukozada iyi tolere edildiğini ve antifungal etkinliğinin yüksek olduğunu bildirmiştir. Klinik çalışmaların sayısı sınırlı olmakla birlikte elde edilen bulgular umut vericidir. Piredda vd. (2021), sistematik derlemelerinde, kanser tedavisi alan hastalarda propolis kullanımını değerlendiren sınırlı sayıdaki çalışmaların oral mukozit ve kandidiyazis açısından umut verici olmakla birlikte kesin sonuçlara ulaşmak için yetersiz olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte mevcut klinik çalışmaların örneklem büyüklüklerinin düşük olması ve kullanılan propolis preparatlarının standardize olmaması nedeniyle sonuçların dikkatli değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir.

4. Gelecek Perspektifleri ve Sonuç

Propolis, zengin kimyasal bileşimi sayesinde oral ve dental hastalıkların önlenmesi ile tedavisinde önemli biyolojik aktivitelere sahip doğal arı ürünlerinden biri olarak dikkat çekmektedir. Flavonoidler, fenolik asitler, fenolik asit esterleri, terpenoidler ve diğer biyoaktif bileşikler; propolise antimikrobiyal, antibiyofilm, antifungal, antiinflamatuvar, antioksidan ve yara iyileşmesini destekleyici özellikler kazandırmaktadır (Sforcin ve Bankova, 2011; Khurshid vd., 2017). Bu çok yönlü biyolojik etkiler, propolisin yalnızca tek bir hastalıkta değil, diş çürüğü, periodontal hastalıklar, endodontik enfeksiyonlar, oral kandidiyazis, rekürren aftöz stomatit, oral mukozit ve oral kanser gibi çok farklı klinik durumlarda potansiyel kullanım alanına sahip olduğunu göstermektedir (Khurshid vd., 2017).

Bugüne kadar gerçekleştirilen çok sayıda in vitro çalışma, propolisin S. mutans, P. gingivalis, E. faecalis ve C. albicans başta olmak üzere birçok oral patojene karşı güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Gebara vd., 2002; Koo vd., 2002a; Awawdeh vd., 2009; Kujumgiev vd., 1999). Ayrıca propolisin yalnızca planktonik mikroorganizmaları inhibe etmekle kalmayıp mikrobiyal adezyonu azaltması, ekstraselüler polisakkarit sentezini baskılaması ve biyofilm bütünlüğünü bozması, mevcut antimikrobiyal tedavilere önemli avantajlar sağlayabilecek özellikleri arasında yer almaktadır (Duarte vd., 2003; Capoci vd., 2015).

Deneysel ve klinik çalışmalar, propolisin antimikrobiyal etkinliğinin yanında konağın inflamatuvar yanıtını modüle ederek doku iyileşmesini desteklediğini de göstermektedir (Orsi ve Sforcin, 2008; Martinotti ve Ranzato, 2015). Özellikle CAPE ve diğer fenolik bileşiklerin NF-κB sinyal yolunu baskılaması, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltması ve oksidatif stresi

sınırlandırması, propolisin periodontal hastalıklar ve oral mukozal lezyonlarda yalnızca enfeksiyonu kontrol eden değil aynı zamanda doku onarımını destekleyen biyolojik bir ajan olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Sforcin ve Bankova, 2011; Ansorge vd., 2003). Klinik çalışmalar incelendiğinde, propolis içeren gargara, diş macunu, jel, vernik, kanal içi medikament, periodontal cep preparatları ve mukoadhezif sistemlerin plak kontrolü, gingival inflamasyonun azaltılması, periodontal tedaviye destek sağlanması, kök kanal dezenfeksiyonu ve oral kandidiyazis tedavisi gibi farklı alanlarda umut verici sonuçlar ortaya koyduğu görülmektedir (Krishna vd., 2019; Nakao vd., 2020; Machorowska-Pieniążek vd., 2021; Awawdeh vd., 2009). Bununla birlikte mevcut klinik araştırmaların önemli bir kısmının sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip olması, kısa takip süreleri ile yürütülmesi ve kullanılan propolis preparatlarının kimyasal olarak standardize edilmemiş olması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır (Kiani vd., 2022; Park vd., 2021). Propolisin klinik uygulamalardaki en önemli sorunlarından biri, kimyasal kompozisyonunun coğrafi bölge, bitkisel kaynak, mevsimsel değişkenler ve ekstraksiyon yöntemine bağlı olarak önemli farklılıklar göstermesidir (Bankova, 2005; Koru vd., 2007). Bu durum aynı konsantrasyonda hazırlanan iki farklı propolis preparatının biyolojik etkinliğinin birbirinden farklı olmasına neden olabilmektedir (Bankova, 2005). Bu nedenle gelecekte gerçekleştirilecek araştırmalarda propolis ekstraktlarının kimyasal standardizasyonunun sağlanması ve biyolojik etkinliğin belirli biyoaktif bileşiklerle ilişkilendirilmesi büyük önem taşımaktadır (Sforcin ve Bankova, 2011).

Son yıllarda nanoteknolojik taşıyıcı sistemler, kontrollü salım sistemleri, biyobozunur polimerler ve akıllı biyomateryaller ile propolisin birlikte kullanıldığı yeni nesil farmasötik yaklaşımlar dikkat çekmektedir (Martinotti ve Ranzato, 2015). Özellikle nanopartikül, nanolif, hidrojel ve biyoadhezif sistemler içerisine enkapsüle edilen propolisin biyoyararlanımının artırılması, kontrollü etkin madde salımının sağlanması ve biyofilm penetrasyonunun geliştirilmesi hedeflenmektedir (Berretta vd., 2012). Bu yaklaşımlar, propolisin gelecekte yalnızca tamamlayıcı bir doğal ürün değil, modern dental biyomateryallerin önemli bir bileşeni hâline gelebileceğini göstermektedir (Martinotti ve Ranzato, 2015).

Propolis; antimikrobiyal, antibiyofilm, antifungal, antiinflamatuvar ve rejeneratif özellikleri sayesinde koruyucu diş hekimliğinden periodontal tedaviye, endodontiden oral mukozal hastalıklara kadar geniş bir kullanım potansiyeline sahip doğal bir biyolojik ajandır (Sforcin ve Bankova, 2011; Khurshid vd., 2017). Mevcut bilimsel kanıtlar propolisin oral sağlık alanında önemli bir terapötik potansiyele sahip olduğunu ortaya koymakla birlikte, rutin klinik uygulamaya geçiş için standardize ekstraktlarla hazırlanmış preparatların kullanıldığı, yeterli örneklem büyüklüğüne sahip, çok merkezli ve uzun dönemli

randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Kiani vd., 2022; Nakao vd., 2020). Bu çalışmaların tamamlanmasıyla birlikte propolisin, kanıta dayalı diş hekimliği uygulamalarında daha geniş yer bulacağı ve gelecekte *geliştirilecek* yenilikçi dental farmasötik ürünlerin temel bileşenlerinden biri olacağı öngörülmektedir (Berretta vd., 2012; Martinotti ve Ranzato, 2015).

KAYNAKLAR

Abbasi, A. J., Mohammadi, F., Bayat, M., Gema, S. M., Ghadirian, H., Seifi, H., Bayat, H., & Bahrami, N. (2018). Applications of propolis in dentistry: A review. *Ethiopian Journal of Health Sciences, 28*(4), 505–512. https://doi.org/10.4314/ejhs.v28i4.16

Akca, A. E., Akca, G., Topcu, F. T., Macit, E., Pikdöken, L., & Özgen, İ. (2016). The comparative evaluation of the antimicrobial effect of propolis with chlorhexidine against oral pathogens: An *in vitro* study. *BioMed Research International, 2016*, 3627463. https://doi.org/10.1155/2016/3627463

Akpan, A., & Morgan, R. (2002). Oral candidiasis. *Postgraduate Medical Journal, 78*(922), 455–459. https://doi.org/10.1136/pmj.78.922.455

Alkhaled, A. (2022). Comparison between the effect of propolis and honey on oral flora: An in vivo study. *Emerging Medical Science, 1*(1), 31–38.

Alghutaimel, H., Matoug-Elwerfelli, M., Alhaji, M., Albawardi, F., Nagendrababu, V., & Dummer, P. M. H. (2024). Propolis use in dentistry: A narrative review of its preventive and therapeutic applications. *International Dental Journal, 74*, 365–386. https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.01.018

Ansorge, S., Reinhold, D., & Lendeckel, U. (2003). Propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF-β1 production of human immune cells. *Zeitschrift für Naturforschung C, 58*(7–8), 580–589.

Arslan, S., Özbilge, H., & Kaya, E. G. (2012). Antimicrobial and anticariogenic effects of Turkish propolis on Streptococcus mutans. *African Journal of Microbiology Research, 6*(20), 4226–4231.

Assis, M. A. S., Ramos, L. P., Abu Hasna, A., de Queiroz, T. S., Pereira, T. C., Nagai de Lima, P. M., Berretta, A. A., Marcucci, M. C., Talge Carvalho, C. A., & de Oliveira, L. D. (2022). Antimicrobial and antibiofilm effect of Brazilian green propolis aqueous extract against dental anaerobic bacteria. *Molecules, 27*(23), 8128. https://doi.org/10.3390/molecules27238128

Axelsson, P., & Lindhe, J. (1978). *Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Journal of Clinical Periodontology, 5*(2), 133–151.

Awawdeh, L., Al-Beitawi, M., & Hammad, M. (2009). Effectiveness of propolis and calcium hydroxide as a short-term intracanal medicament against *Enterococcus faecalis*: A laboratory study. *Australian Endodontic Journal, 35*(2), 52–58. https://doi.org/10.1111/j.1747-4477.2009.00157.x

Ballouk, M. A.-H., Altinawi, M., & Fudalej, P. S. (2025). An all-inclusive review on propolis uses in dentistry. *Discover Applied Sciences, 7*, 1388. https://doi.org/10.1007/s42452-025-08009-7

Bankova, V. (2005). Recent trends and important developments in propolis research. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2*(1), 29–32. https://doi.org/10.1093/ecam/neh059

Bapat, R. A., Chaudhari, P. D., Chitnis, K. S., & Dharmadhikari, C. A. (2021). Comparative evaluation of propolis mouthwash and chlorhexidine mouthwash against Streptococcus mutans and Lactobacillus acidophilus in high caries risk patients: A randomized clinical trial. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 39*(2), 146–152.

Berretta, A. A., Nascimento, A. P., Bueno, P. C. P., Vaz, M. M. O. L. L., & Marchetti, J. M. (2012). Propolis standardized extract (EPP-AF®), an innovative chemically and biologically reproducible pharmaceutical compound for treating wounds. *International Journal of Biological Sciences, 8*(4), 512–521. https://doi.org/10.7150/ijbs.3641

Boke, F., Gazioglu, C., Akkaya, S., & Cömlekoğlu, M. D. (2014). Relationship between orthodontic treatment and gingival health: A clinical study. *European Journal of Dentistry, 8*(3), 373–380.

Bowen, W. H., & Koo, H. (2011). Biology of Streptococcus mutans-derived glucosyltransferases: Role in extracellular matrix formation of cariogenic biofilms. *Caries Research, 45*(1), 69–86. https://doi.org/10.1159/000324598

Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology, 45*(Suppl. 20), S1–S8. https://doi.org/10.1111/jcpe.12935

Calderone, R. A., & Fonzi, W. A. (2001). Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends in Microbiology, 9*(7), 327–335. https://doi.org/10.1016/S0966-842X(01)02094-7

Capoci, I. R. G., Bonfim-Mendonça, P. S., Arita, G. S., Pereira, R. R. A., Consolaro, M. E. L., Bruschi, M. L., & Negri, M. (2015). Propolis is an efficient fungicide and inhibitor of biofilm production by *Candida albicans*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015*, 287693. https://doi.org/10.1155/2015/287693

Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., … Yoshie, H. (2018). *Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of Workgroup 1 of the 2017 World Workshop. Journal of Clinical Periodontology, 45*(Suppl. 20), S68–S77. https://doi.org/10.1111/jcpe.12940

Chatzopoulos, G. S., Karakostas, P., Kavakloglou, S., Assimopoulou, A., Barmpalexis, P., & Tsalikis, L. (2022). Clinical effectiveness of herbal oral care products in periodontitis patients: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 19*(16), 10061. https://doi.org/10.3390/ijerph191610061

Coco, B. J., Bagg, J., Cross, L. J., Jose, A., Cross, J., Ramage, G., & Rogers, S. N. (2008). Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. *Oral Microbiology and Immunology, 23*(5), 377–383. https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2008.00439.x

De Vecchi, E., & Drago, L. (2007). Propolis' antimicrobial activity: what's new?. *Le infezioni in Medicina*, *15*(1), 7-15.

Deswal, H., Singh, Y., Grover, H. S., & Bhardwaj, A. (2016). Healing effect of propolis in medicine and dentistry: A review. *Innovare Journal of Ayurvedic Sciences, 4*(1), 1–4.

Duailibe, S. A. C., Gonçalves, A. G., & Ahid, F. J. M. (2007). Effect of a propolis extract on Streptococcus mutans counts in vivo. *Journal of Applied Oral Science, 15*(5), 420–423.

Duarte, S., Rosalen, P. L., Hayacibara, M. F., Cury, J. A., Bowen, W. H., Marquis, R. E., Rehder, V. L. G., Sartoratto, A., Ikegaki, M., & Koo, H. (2003). The influence of a novel propolis on mutans streptococci biofilms and caries development in rats. *Archives of Oral Biology, 48*(11), 797–805. https://doi.org/10.1016/S0003-9969(03)00163-8.

Durazzo, A., Lucarini, M., Plutino, M., Pignatti, G., Karabagias, I. K., Martinelli, E., Souto, E. B., Santini, A., & Lucini, L. (2021). Antioxidant properties of bee products derived from medicinal plants as beekeeping sources. *Agriculture, 11*(11), 1136. https://doi.org/10.3390/agriculture11111136

Etebarian, A., Alhouei, B., Mohammadi-Nasrabadi, F., & Esfarjani, F. (2024). Propolis as a functional food and promising agent for oral health and microbiota balance: A review study. *Food Science & Nutrition, 12*(8), 5329–5340. https://doi.org/10.1002/fsn3.4216

Etebarian, A., Sheshpari, T., Kabir, K., Sadeghi, H., Moradi, A., & Hafedi, A. (2023). Oral *Lactobacillus* species and their probiotic capabilities in patients with periodontitis and periodontally healthy individuals. *Clinical and Experimental Dental Research, 9*(4), 746–756. https://doi.org/10.1002/cre2.760

Fejerskov, O., Nyvad, B., & Kidd, E. A. M. (2015). *Dental caries: The disease and its clinical management* (3rd ed.). Chichester, England: John Wiley & Sons.

Figueiredo, A. S., de Figueiredo, L. C., Cavalca Cortelli, S., Duarte, P. M., Feres, M., & Cortelli, J. R. (2020). Antimicrobial effects of Brazilian red propolis on

multispecies subgingival biofilms: An in vitro study. *Pathogens, 9*(12), 967. https://doi.org/10.3390/pathogens9120967

Flemming, H.-C., & Wingender, J. (2010). *The biofilm matrix*. *Nature Reviews Microbiology, 8*(9), 623–633. https://doi.org/10.1038/nrmicro2415

Gebara, E. C. E., Lima, L. A., & Mayer, M. P. A. (2002). Propolis antimicrobial activity against periodontopathic bacteria. *Brazilian Journal of Microbiology, 33*(4), 365–369.

Gholamine, B., Alwaily, E. R., Mustafa, Y. F., Habash, R. T., Naghdi, N., Jalalvand, M., Papi, S., & Khodaei, S. M. (2023). An overview of the uses of propolis for oral health. *Advancements in Life Sciences, 10*(4), 515–524.

Giammarinaro, E., Marconcini, S., Genovesi, A., Poli, G., Lorenzi, C., & Covani, U. (2018). Propolis as an adjuvant to non-surgical periodontal treatment: a clinical study with salivary anti-oxidant capacity assessment. *Minerva stomatologica*, *67*(5), 183-188.

Haapasalo, M., & Shen, Y. (2013). Current therapeutic options for endodontic biofilms. *Endodontic Topics, 28*(1), 79–98. https://doi.org/10.1111/etp.12036

Hall-Stoodley, L., Costerton, J. W., & Stoodley, P. (2004). *Bacterial biofilms: From the natural environment to infectious diseases*. *Nature Reviews Microbiology, 2*(2), 95–108. https://doi.org/10.1038/nrmicro821

Hassan, L. Z., & Ahmed, M. A. A. (2021). Evaluation the Effects of Dentifrice Containing Propolis Extract in the Control of Plaque and Gingivitis with Measuring il-1 beta and il-6 Salivary Cytokines levels,(clinical and immunological trial). *J. Res. Med. Dent. Sci*, *9*, 107-112.

Hayacibara, M. F., Koo, H., Rosalen, P. L., Duarte, S., Franco, E. M., Bowen, W. H., Ikegaki, M., & Cury, J. A. (2005). In vitro and in vivo effects of isolated fractions of Brazilian propolis on caries development. *Journal of Ethnopharmacology, 101*(1–3), 110–115.

Huang, S., Zhang, C.-P., Wang, K., Li, G. Q., & Hu, F.-L. (2014). *Recent advances in the chemical composition of propolis*. *Molecules, 19*(12), 19610–19632. https://doi.org/10.3390/molecules191219610

Ikeno, K., Ikeno, T., & Miyazawa, C. (1991). Effects of propolis on dental caries in rats. *Caries Research, 25*(5), 347–351.

Juliano, C., Pala, C. L., & Cossu, M. (2007). Preparation and characterisation of polymeric films containing propolis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology, 17*(3), 177–182. https://doi.org/10.1016/S1773-2247(07)50034-3

Kakehashi, S., Stanley, H. R., & Fitzgerald, R. J. (1965). The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral*

Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 20(3), 340–349. https://doi.org/10.1016/0030-4220(65)90166-0

Kasote, D. M., Pawar, M. V., Gundu, S. S., Bhatia, R. S., Nandre, V. S., & Mahajan, S. G. (2019). Chemical profiling, antioxidant, and antimicrobial activities of Indian stingless bees propolis samples. *Journal of Apicultural Research, 58*(4), 617–625. https://doi.org/10.1080/00218839.2019.1618528

Kasote, D. M., Bankova, V., & Viljoen, A. M. (2022). Propolis: Chemical diversity and challenges in quality control. *Phytochemistry Reviews, 21*(6), 1887–1911. https://doi.org/10.1007/s11101-021-09784-2

Khurshid, Z., Naseem, M., Zafar, M. S., Najeeb, S., & Zohaib, S. (2017). Propolis: A natural biomaterial for dental and oral health care. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects, 11*(4), 265–274. https://doi.org/10.15171/joddd.2017.046

Kiani, S., Birang, R., & Jamshidian, N. (2022). Effect of Propolis mouthwash on clinical periodontal parameters in patients with gingivitis: A double-blinded randomized clinical trial. *International journal of dental hygiene*, *20*(2), 434-440.

Koo, H., Rosalen, P. L., Cury, J. A., Park, Y. K., & Bowen, W. H. (2002a). Effects of compounds found in propolis on *Streptococcus mutans* growth and on glucosyltransferase activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 46*(5), 1302–1309. https://doi.org/10.1128/AAC.46.5.1302-1309.2002

Koo, H., Cury, J. A., Rosalen, P. L., Ambrosano, G. M., Ikegaki, M., & Park, Y. K. (2002b). Effect of a mouthrinse containing selected propolis on 3-day dental plaque accumulation and polysaccharide formation. *Caries Research*, *36*(6), 445-448.

Koru, O., Toksoy, F., Acikel, C. H., Tunca, Y. M., Baysallar, M., Uskudar Guclu, A., Akca, E., Ozkok Tuylu, A., Sorkun, K., & Tanyuksel, M. (2007). In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. *Anaerobe, 13*(3–4), 140–145.

Kouidhi, B., Zmantar, T., & Bakhrouf, A. (2010). Anti-cariogenic and anti-biofilms activity of Tunisian propolis extract and its potential protective effect against cancer cells proliferation. *Anaerobe, 16*(5), 566–571. https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.05.008

Krishna, A., Bhat, K. G., & Kudva, P. (2019). Clinical evaluation of propolis in the management of chronic gingivitis: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Indian Society of Periodontology, 23*(4), 319–324.

Kujumgiev, A., Tsvetkova, I., Serkedjieva, Y., Bankova, V., Christov, R., & Popov, S. (1999). Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of Ethnopharmacology, 64*(3), 235–240. https://doi.org/10.1016/S0378-8741(98)00131-7

Lang, N. P., Adler, R., Joss, A., & Nyman, S. (1990). Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *Journal of Clinical Periodontology, 17*(10), 714–721.

Lotif, M. A. L., Valadas, L. A. R., Fechine, F. V., Fonseca, S. G., Bandeira, M. A. M., Dantas, T. C. F., ... & Fonteles, M. M. F. (2022). A double-blind randomized clinical trial of Brazilian red propolis dentifrice efficacy in orthodontic patients. *Journal of Oral Science*, *64*(1), 28-32.

Löe, H. (1967). The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *Journal of Periodontology, 38*(6), 610–616.

Löe, H., Theilade, E., & Jensen, S. B. (1965). Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology, 36*(3), 177–187.

Löe, H., & Schiött, C. R. (1970). The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *Journal of Periodontal Research, 5*(2), 79–83.

Löe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica, 21*, 533–551.

Machorowska-Pieniążek, A., Morawiec, T., Olek, M., Mertas, A., Aebisher, D., Bartusik-Aebisher, D., ... & Kawczyk-Krupka, A. (2021). Advantages of using toothpaste containing propolis and plant oils for gingivitis prevention and oral cavity hygiene in cleft lip/palate patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *142*, 111992.

Madhubala, M. M., Srinivasan, N., & Ahamed, S. (2011). Comparative evaluation of propolis and calcium hydroxide as intracanal medicaments against *Enterococcus faecalis*. *Journal of Endodontics, 37*(9), 1287–1289. https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.05.039

Martinotti, S., & Ranzato, E. (2015). Propolis: A new frontier for wound healing? *Burns & Trauma, 3*, 9. https://doi.org/10.1186/s41038-015-0010-z

Matoug-Elwerfelli, M., Nazzal, H., Duggal, M. S., & El-Gendy, R. (2021). What the future holds for regenerative endodontics: Novel antimicrobials and regenerative strategies. *European Cells and Materials, 41*, 811–833. https://doi.org/10.22203/eCM.v041a49

Miguel, M. G., & Antunes, M. D. (2011). Is propolis safe as an alternative medicine? *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, 3*(4), 479–495. https://doi.org/10.4103/0975-7406.90101

Mohammadi, Z., & Dummer, P. M. H. (2011). Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *International Endodontic Journal, 44*(8), 697–730. https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2011.01886.x

Mohsin, A. H., Jassim, R. K., & Al-Mashhadani, Z. I. (2015). Effect of propolis-containing toothpaste on dental plaque and salivary *Streptococcus mutans* in children. *Journal of Baghdad College of Dentistry, 27*(3), 124–129.

Murray, M. C., Worthington, H. V., & Blinkhorn, A. S. (1997). A study to investigate the effect of a propolis-containing mouthrinse on the inhibition of de novo plaque formation. *Journal of Clinical Periodontology*, *24*(11), 796-798.

Nair, P. N. R. (2006). On the causes of persistent apical periodontitis: A review. *International Endodontic Journal, 39*(4), 249–281. https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2006.01099.x

Nakao, R., Senpuku, H., Ohnishi, M., Takai, H., & Ogata, Y. (2020). Effect of topical administration of propolis in chronic periodontitis. *Odontology*, *108*(4), 704-714.

Onçağ, Ö., Cogulu, D., Uzel, A., & Sorkun, K. (2006). Efficacy of propolis as an intracanal medicament against *Enterococcus faecalis*. *General Dentistry, 54*(5), 319–322.

Ophori, E., Eriagbonye, B., & Ugbodaga, P. (2010). Antimicrobial activity of propolis against *Streptococcus mutans*. *African Journal of Biotechnology, 9*(31), 4966–4969.

Orsi, R. O., & Sforcin, J. M. (2008). Propolis immunomodulatory action. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases, 14*(1), 27–43.

Ørstavik, D., & Pitt Ford, T. R. (Eds.). (2008). Essential endodontology: Prevention and treatment of apical periodontitis (2nd ed.). Oxford, UK: Blackwell Munksgaard.

Ota, C., Unterkircher, C., Fantinato, V., & Shimizu, M. T. (2001). Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*. *Mycoses, 44*(9–10), 375–378. https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.2001.00671.x

Özan, F., Polat, Z. A., Er, K., Özan, Ü., & Değer, O. (2007). Effect of propolis on survival of periodontal ligament cells: new storage media for avulsed teeth. *Journal of Endodontics*, *33*(5), 570-573.

Özdem, B., & Erdoğan, E. (2024). Effects of propolis on oral health and oral cavity cancers. *HRU International Journal of Dentistry and Oral Research, 4*(2), 74–81. https://doi.org/10.61139/ijdor.1535333

Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., Reboli, A. C., Schuster, M. G., Vazquez, J. A., Walsh, T. J., Zaoutis, T. E., & Sobel, J. D. (2016). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases, 62*(4), e1–e50. https://doi.org/10.1093/cid/civ933

Park, J. Y., Ko, K. A., Lee, J. Y., Oh, J. W., Lim, H. C., Lee, D. W., ... & Cha, J. K. (2021). Clinical and immunological efficacy of mangosteen and propolis extracted complex in patients with gingivitis: A multi-centered randomized controlled clinical trial. *Nutrients*, *13*(8), 2604.

Park, Y. K., Koo, M. H., Abreu, J. A. S., Ikegaki, M., Cury, J. A., & Rosalen, P. L. (1998). Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms. *Current Microbiology, 36*(1), 24–28. https://doi.org/10.1007/s002849900274

Parolia, A., Thomas, M. S., Kundabala, M., Mohan, M., & Prabhakar, A. R. (2010). Propolis and its potential uses in oral health. *International Journal of Medicine and Medical Sciences, 2*(7), 210–215.

Pereira, E. M. R., da Silva, J. L., Silva, F. F., De Luca, M. P., Ferreira, E. F., Lorentz, T. C. M., & Costa, J. E. (2011). Clinical evidence of the efficacy of a mouthrinse containing Brazilian green propolis for the control of dental plaque. *Phytotherapy Research, 25*(3), 417–421.

Peres, M. A., Macpherson, L. M. D., Weyant, R. J., Daly, B., Venturelli, R., Mathur, M. R., ... Watt, R. G. (2019). Oral diseases: A global public health challenge. *The Lancet, 394*(10194), 249–260. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31146-8

Peycheva, S., Gospodinova, M., Stanimirova, I., Kondeva-Burdina, M., Dimitrova, L., Georgieva, M., ... Murdjeva, M. (2019). Effect of Bulgarian propolis on the oral microflora in adolescents with plaque-induced gingivitis. *Revista Brasileira de Farmacognosia, 29*(2), 271–277. https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.10.005

Piredda, M., Facchinetti, G., Biagioli, V., Giannarelli, D., Armento, G., Tonini, G., & De Marinis, M. G. (2021). Propolis in the prevention of oral mucositis and oral candidiasis in patients receiving cancer therapy: A systematic review. *European Journal of Cancer Care, 30*(1), e13310. https://doi.org/10.1111/ecc.13310

Popova, M. P., Graikou, K., Chinou, I., & Bankova, V. S. (2010). GC-MS profiling of diterpene compounds in Mediterranean propolis from Greece. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 58*(5), 3167–3176. https://doi.org/10.1021/jf903841k

Ramage, G., Saville, S. P., Thomas, D. P., & López-Ribot, J. L. (2005). *Candida* biofilms: An update. *Eukaryotic Cell, 4*(4), 633–638. https://doi.org/10.1128/EC.4.4.633-638.2005

Salatino, A., Fernandes-Silva, C. C., Righi, A. A., & Salatino, M. L. F. (2011). Propolis research and the chemistry of plant products. *Natural Product Reports, 28*(5), 925–936. https://doi.org/10.1039/C0NP00072H

Samaranayake, L. P. (2009). Essential microbiology for dentistry (4th ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone.

Samaranayake, L. P., & MacFarlane, T. W. (1990). *Oral candidosis*. London: Butterworths.

Santos, V. R., Pimenta, F. J. G. S., Aguiar, M. C. F., Carmo, M. A. V., Naves, M. D., & Mesquita, R. A. (2008). Oral candidiasis treatment with Brazilian ethanol propolis extract. *Phytotherapy Research, 22*(11), 1543–1545. https://doi.org/10.1002/ptr.2532

Sforcin, J. M., & Bankova, V. (2011). Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? *Journal of Ethnopharmacology, 133*(2), 253–260. https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.032

Sforcin, J. M. (2016). Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytotherapy Research, 30*(6), 894–905. https://doi.org/10.1002/ptr.5605

Silva, S., Negri, M., Henriques, M., Oliveira, R., Williams, D. W., & Azeredo, J. (2012). *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: Biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews, 36*(2), 288–305. https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x

Siqueira, J. F., Jr., & Rôças, I. N. (2009). Diversity of endodontic microbiota revisited. *Journal of Dental Research, 88*(11), 969–981. https://doi.org/10.1177/0022034509346549

Siqueira, A. B. S., Rodriguez, L. R. N. D. A., Santos, R. K. B., Marinho, R. R. B., Abreu, S., Peixoto, R. F., & Gurgel, B. C. D. V. (2015). Antifungal activity of propolis against Candida species isolated from cases of chronic periodontitis. *Brazilian oral research*, *29*(1), 1-6.

Stuart, C. H., Schwartz, S. A., Beeson, T. J., & Owatz, C. B. (2006). *Enterococcus faecalis*: Its role in root canal treatment failure and current concepts in retreatment. *Journal of Endodontics, 32*(2), 93–98. https://doi.org/10.1016/j.joen.2005.10.049

Sundqvist, G. (1976). Bacteriological studies of necrotic dental pulps. *Umeå University Odontological Dissertations, No. 7.*

Sundqvist, G., & Figdor, D. (2003). Life as an endodontic pathogen: Ecological differences between the untreated and root-filled root canals. *Endodontic Topics, 6*(1), 3–28. https://doi.org/10.1111/j.1601-1546.2003.00039.x

Takahashi, N., & Nyvad, B. (2011). The role of bacteria in the caries process: Ecological perspectives. *Journal of Dental Research, 90*(3), 294–303. https://doi.org/10.1177/0022034510379602

Theilade, E., Wright, W. H., Jensen, S. B., & Löe, H. (1966). Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *Journal of Periodontal Research, 1*(1), 1–13.

Tulsani, S. G., Chikkanarasaiah, N., Krishnamurthy, N. H., & Nandlal, B. (2014). Effect of propolis-containing chewing gum on salivary Streptococcus mutans counts in children: An in vivo study. *Journal of International Oral Health, 6*(6), 102–105.

Utispan, K., Chitkul, B., Koontongkaew, S., & Srichana, T. (2017). Effects of stingless bee (Trigona sirindhornae) propolis on *Streptococcus mutans* biofilm formation. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 7*(9), 787–792.

Wagh, V. D. (2013). Propolis: A wonder bees product and its pharmacological potentials. *Advances in Pharmacological Sciences, 2013*, 308249. https://doi.org/10.1155/2013/308249

Williams, D., & Lewis, M. (2011). Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *Journal of Oral Microbiology, 3*, 5771. https://doi.org/10.3402/jom.v3i0.5771

Zulhendri, F., Lesmana, R., Tandean, S., Christoper, A., Chandrasekaran, K., Irsyam, I., ... & Wathoni, N. (2022). Recent update on the anti-inflammatory activities of propolis. *Molecules*, *27*(23), 8473.

Zullkiflee, N., Taha, H., & Usman, A. (2022). Propolis: Its role and efficacy in human health and diseases. *Molecules, 27*(18), 6120. https://doi.org/10.3390/molecules27186120

BÖLÜM 4

Karın Duvarı ve İnguinal Herni Cerrahisinde Güncel Yaklaşımlar: Açık Cerrahiden Robotik eTEP'e Paradigma Değişimi

Ender Bademkıran[1]

[1] Genel Cerrahi Uzmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Akhisar Mustafa Kirazoğlu Devlet Hastanesi, Manisa, Türkiye
ORCID: 0009-0002-9105-4655

1. Giriş

İnguinal herni, karın içi organ veya yağ dokusunun kasık bölgesindeki zayıflamış miyopektineal alandan dışarı doğru yer değiştirmesiyle tanımlanan, erkeklerde yaşam boyu yaklaşık %27, kadınlarda ise %3 oranında karşılaşılan yaygın bir cerrahi sorundur [1]. Tüm karın duvarı fıtıkları içinde kasık fıtıkları açık ara en sık görülen gruptur ve dünya genelinde yılda 20 milyonun üzerinde onarım gerçekleştirilmektedir [1]. HerniaSurge Grubu tarafından yayımlanan uluslararası kılavuzlar ve bunların 2023 güncellemesi, fıtık yönetiminde kanıta dayalı standartları belirleyerek nüks ve kronik ağrı gibi en sık görülen sorunları en aza indirmeyi hedeflemektedir [1,2].

Fıtık cerrahisinin tarihsel seyri, doku gerginliğine dayalı anatomik onarımlardan başlayıp, Lichtenstein'ın 1989'da tanımladığı gerilimsiz (tension-free) protez onarımıyla bir paradigma değişimine uğramıştır [3]. Bu dönüşümü, 1990'lı yıllarda transabdominal preperitoneal (TAPP) ve total ekstraperitoneal (TEP) tekniklerinin geliştirilmesiyle başlayan minimal invaziv çağ izlemiş; Uluslararası Endohernia Cemiyeti (IEHS) kılavuzlarıyla bu yöntemlerin standardizasyonu sağlanmıştır [4]. Son on yılda ise Daes tarafından tanımlanan genişletilmiş görüşlü ekstraperitoneal (eTEP) yaklaşım ve robotik platformların yaygınlaşması, hem inguinal hem de ventral fıtık onarımında yeni ufuklar açmıştır [5].

Bu bölümün amacı; açık cerrahiden robotik eTEP'e uzanan teknik evrimi güncel literatür ve uluslararası kılavuzlar ışığında tematik olarak incelemek, her tekniğin endikasyon, avantaj ve sınırlılıklarını karşılaştırmalı biçimde sunmak ve hastaya özgü yaklaşımı temel alan çağdaş bir klinik karar çerçevesi ortaya koymaktır. Anlatım boyunca, yazarın asistan eğitimi için hazırladığı ameliyat görselleri ve şematik çizimlerden yararlanılmıştır.

2. İnguinal Herni Cerrahisinin Tarihsel Evrimi

Modern fıtık cerrahisinin temelleri, 1884'te Eduardo Bassini'nin fascia transversalis ve konjoint tendonun yeniden yapılandırılmasına dayanan ilk sistematik anatomik onarımı tanımlamasıyla atılmıştır. Bassini onarımı, nüks oranlarını döneminin koşullarına göre belirgin biçimde azaltarak doku onarımları çağını başlatmıştır. 1945'te Edward Shouldice'in geliştirdiği çok katlı fascia transversalis tamiri ise, deneyimli ellerde düşük nüks oranlarıyla uzun yıllar boyunca doku onarımının altın standardı olarak kabul edilmiştir; güncel kılavuzlar dahi mesh kullanımının uygun olmadığı seçilmiş olgularda Shouldice tekniğini ilk tercih doku onarımı olarak önermektedir [1].

Doku onarımlarının ortak dezavantajı, normalde komşu olmayan yapıların gerginlik altında bir araya getirilmesiydi. Lichtenstein ve arkadaşları, 1989'da polipropilen mesh ile inguinal kanal arka duvarını gerginlik oluşturmadan güçlendiren gerilimsiz hernioplasti tekniğini tanımlayarak bu sorunu ortadan

kaldırmış ve nüks oranlarını dramatik biçimde düşürmüştür [3]. Bu yaklaşım, kısa öğrenme eğrisi ve lokal anestezi altında uygulanabilirliği sayesinde hızla yaygınlaşmıştır. Doku temelli yöntemlerin güncel yerini değerlendiren randomize çalışmalar, seçilmiş olgularda bu tekniklerin mesh onarımına yakın nüks ve kronik ağrı sonuçları verebildiğini göstermektedir [6].

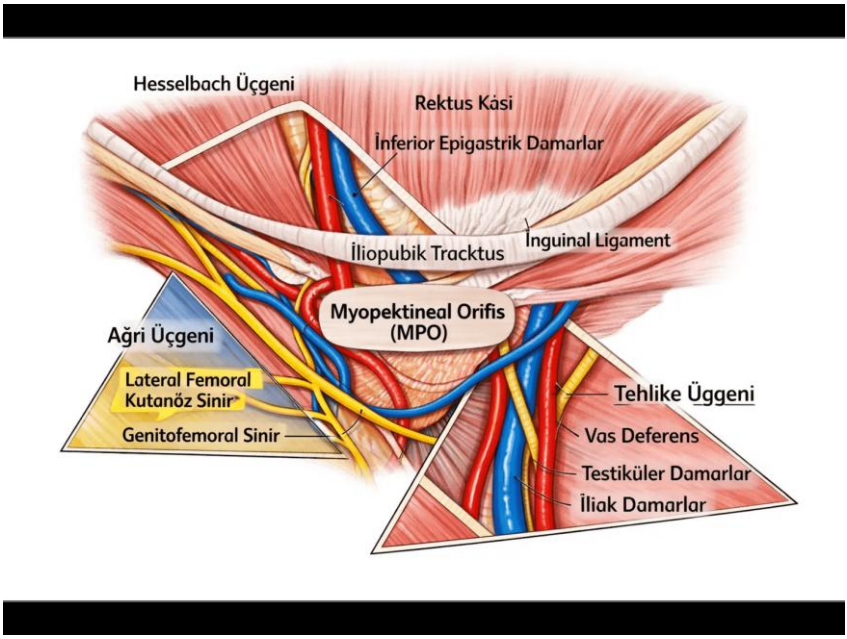
Minimal invaziv döneme geçiş, 1990-1993 yılları arasında Ger, Arregui ve Dulucq'nün katkılarıyla TAPP ve TEP tekniklerinin geliştirilmesiyle gerçekleşmiştir [4]. 2000'li yıllarda da Vinci robotik sistemlerinin klinik kullanıma girmesi, ardından eTEP ve transversus abdominis release (TAR) gibi ileri ekstraperitoneal tekniklerin tanımlanması, fıtık cerrahisini günümüzdeki çok seçenekli, hastaya özgü yapısına kavuşturmuştur [5].

3. Fonksiyonel Anatomi ve Patofizyoloji

3.1. Miyopektineal Açıklık (Fruchaud) ve Kritik Üçgenler

Tüm kasık fıtıklarının ortak çıkış noktası, Fruchaud tarafından tanımlanan miyopektineal açıklıktır (myopectineal orifice, MPO). Superiorda m. obliquus internus ve m. transversus abdominis, inferiorda Cooper (pektineal) ligamenti, medialde rektus kılıfı ve lateralde m. iliopsoas ile sınırlanan bu zayıf alan; direkt, indirekt ve femoral fıtıkların tamamının geliştiği anatomik bölgedir. Laparoskopik ve robotik onarımın temel ilkesi, meshin bu açıklığı her yönde yeterli taşma payıyla tümüyle örtmesidir [4].

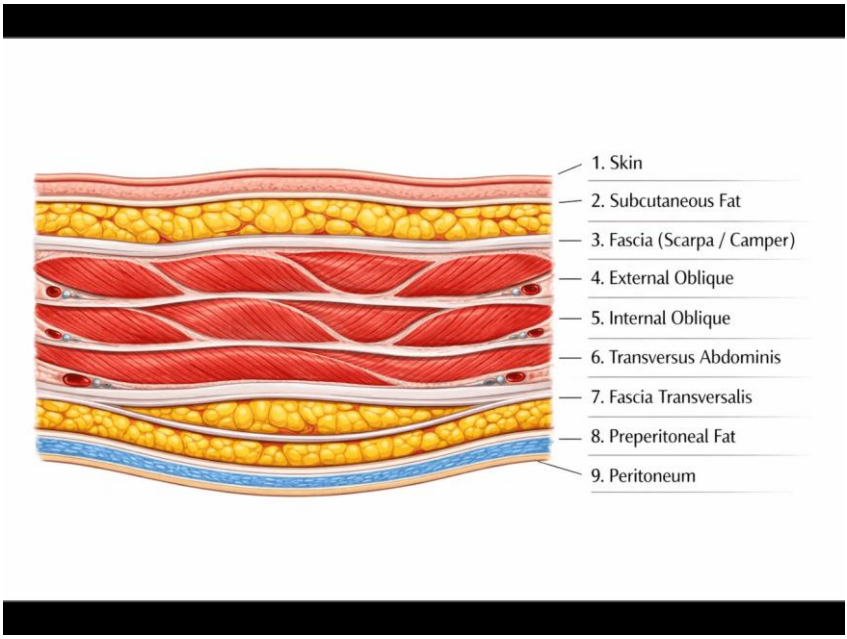
Posterior yaklaşımda iki kritik üçgenin korunması zorunludur. Vas deferens ile testiküler damarlar arasında kalan "Tehlike Üçgeni" (Triangle of Doom) eksternal iliak damarları barındırır ve bu bölgede fiksasyon kesinlikle kontrendikedir. İliopubik traktusun lateralinde yer alan "Ağrı Üçgeni" (Triangle of Pain) ise genitofemoral sinirin femoral dalı ile lateral femoral kutanöz siniri içerir; bu alanda yapılan fiksasyon kronik nöropatik ağrının başlıca nedenidir [4]. Hesselbach üçgeni (inferior epigastrik damarlar, rektus kası ve inguinal ligament arası) ise direkt fıtıkların geliştiği sahayı tanımlar (Şekil 1).



Şekil 1. İnguinal bölge posterior anatomisi: miyopektineal açıklık (MPO), Hesselbach üçgeni, Tehlike Üçgeni ve Ağrı Üçgeni ile başlıca damar-sinir yapıları.

3.2. Karın Duvarı Katmanları ve Cerrahi Çalışma Alanları

Karın ön duvarı, yüzeyden derine doğru deri, subkutan yağ dokusu, Scarpa/Camper fasyası, m. obliquus externus, m. obliquus internus, m. transversus abdominis, fascia transversalis, preperitoneal yağ dokusu ve periton katmanlarından oluşur. TEP tekniğinde çalışma alanı fascia transversalis ile preperitoneal yağ dokusu arasındaki ekstraperitoneal boşlukken, TAPP'ta peritoneal kesi sonrası aynı preperitoneal alana intraabdominal yoldan ulaşılır (Şekil 2). Bu katmansal anatominin doğru kavranması, hem güvenli diseksiyon hem de doğru mesh yerleşimi için belirleyicidir.



Şekil 2. Karın ön duvarı katmanları ve minimal invaziv tekniklerin çalışma alanları (TEP: ekstraperitoneal; TAPP: peritoneal kesi sonrası preperitoneal).

3.3. Herni Oluşum Mekanizmaları

Fıtık gelişimi, mekanik faktörlerin yanı sıra bağ dokusu metabolizmasındaki bozukluklarla yakından ilişkilidir. Tip I/Tip III kollajen oranındaki azalma, matriks metalloproteinaz aktivitesindeki değişiklikler ve bağ dokusu hastalıkları, fıtık yatkınlığını artıran başlıca biyolojik etmenlerdir. Aile öyküsü, erkek cinsiyet, ileri yaş, kontralateral fıtık öyküsü, prostatektomi geçmişi ve düşük beden kitle indeksi, kılavuzlarda tanımlanan başlıca risk faktörleridir [1].

4. Güncel Kılavuzlarda Tanı, Sınıflama ve Endikasyonlar

Kasık fıtığı tanısı, hastaların büyük çoğunluğunda öykü ve fizik muayene ile konur; tanının belirsiz kaldığı olgularda ultrasonografi, dinamik MR veya BT yardımcı olabilir [1]. Tedavi planlamasında fıtığın yerleşim ve boyutunu standardize eden Avrupa Herni Cemiyeti (EHS) sınıflaması ile Nyhus sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Sık kullanılan inguinal herni sınıflama sistemleri.

Sistem	Kategori	Tanım
Nyhus	Tip I-II	İndirekt; derin halka normal (I) veya genişlemiş (II)
Nyhus	Tip III	Direkt (IIIa), büyük indirekt (IIIb), femoral (IIIc)
Nyhus	Tip IV	Rekürren herni
EHS	Yerleşim	L (lateral), M (medial), F (femoral)
EHS	Boyut 1-3	1: <1,5 cm; 2: 1,5-3 cm; 3: >3 cm (parmak ucu ölçütü)

4.1. Cerrahi Endikasyonlar ve İzlem

Semptomatik kasık fıtıkları cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Minimal semptomatik veya asemptomatik erkek hastalarda ise "izlem (watchful waiting)" güvenli bir seçenek olarak kabul edilmektedir; randomize kontrollü çalışmalar, akut inkarserasyon riskinin düşük olması nedeniyle cerrahinin semptomlar artana dek ertelenebileceğini göstermiştir [7]. Bununla birlikte bu hastaların önemli bir kısmı zamanla cerrahiye geçtiğinden, izlem stratejisinin hasta ile paylaşılarak karara bağlanması önerilir [7]. Kadın hastalarda femoral fıtığın atlanma riski ve daha yüksek strangülasyon olasılığı nedeniyle laparo-endoskopik onarım önerilmekte; femoral fıtıklarda da minimal invaziv yaklaşım üstün kabul edilmektedir [1,2].

4.2. Uluslararası Kılavuz Önerilerinin Özü

Güncel kılavuzlar tek bir "en iyi teknik" tanımlamak yerine, hastaya özgü (tailored) yaklaşımı esas alır. Mesh onarımı tüm fıtıklarda ilk tercih olarak önerilirken; cerrahın hem anterior hem de posterior yaklaşımda deneyimli olması, bilateral ve nüks olgularda laparo-endoskopik tekniklerin tercih edilmesi vurgulanır [1,2]. Yeterli uzmanlık ve kaynak bulunduğunda laparo-endoskopik tekniklerin daha hızlı iyileşme, daha düşük kronik ağrı riski ve maliyet etkinliği sunduğu belirtilmektedir [1].

5. Açık Cerrahi Teknikler ve Güncel Yeri

5.1. Lichtenstein Onarımı

Lichtenstein gerilimsiz hernioplasti, inguinal kanal arka duvarının polipropilen mesh ile güçlendirilmesine dayanır ve primer unilateral olgularda halen en sık uygulanan açık teknik olma özelliğini korur [3]. Lokal anestezi altında uygulanabilmesi, kısa öğrenme eğrisi ve düşük maliyeti; özellikle yüksek komorbiditeli, genel anestezi riski taşıyan yaşlı hastalarda bu yöntemi güvenli bir seçenek kılar. Buna karşılık, laparoskopik tekniklere kıyasla klinik anlamlı

kronik ağrı (CPIP) riskinin daha yüksek olması (%5-10) ve daha belirgin cerrahi skar, başlıca dezavantajlarıdır.

Yazarın kliniğindeki uygulamalar da bu "cerrah deneyimine bağlı çift standart" paradigmasını yansıtmaktadır: genç, aktif ve bilateral risk taşıyan hastalarda TEP/eTEP öncelikli tercih edilirken; yaşlı, komorbid, yüksek anestezi riskli hastalarda lokal anestezi altında Lichtenstein güvenle uygulanmaktadır.

5.2. Doku Onarımları: Shouldice ve Desarda

Mesh kullanımının uygun olmadığı kontamine sahalar, mesh reddi veya kaynak kısıtlılığı gibi durumlarda doku onarımları güncelliğini korur. Shouldice tekniği, kılavuzlarca önerilen ilk tercih doku onarımıdır [1]. Eksternal oblik aponevrozun ayrılmamış bir şeridini kullanan Desarda tekniği gibi yeni doku temelli yöntemler ise, randomize çalışmalarda Lichtenstein ile karşılaştırılabilir orta dönem nüks ve kronik ağrı sonuçları vererek doku onarımı seçeneklerini genişletmektedir [6].

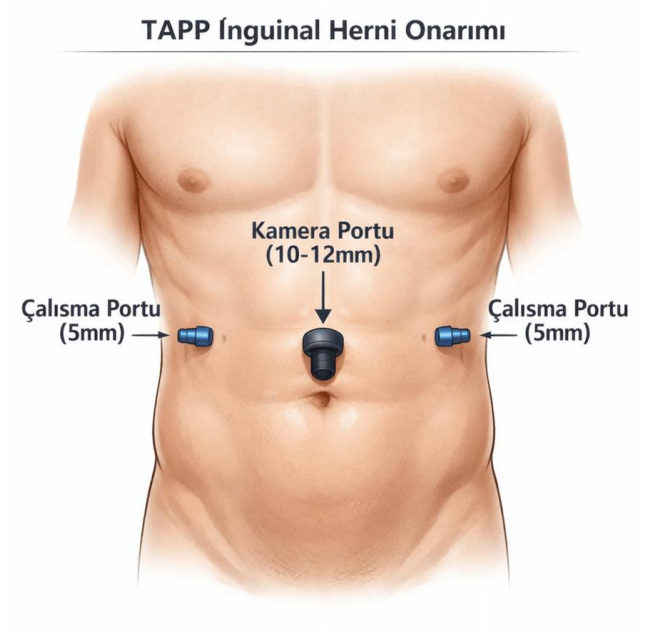
5.3. Rives-Stoppa ve Retromusküler Onarım İlkesi

Büyük ve kompleks ventral hernilerin tedavisinde altın standart olan Rives-Stoppa onarımında mesh, transversalis fasya ile rektus kası arasındaki retromusküler (sublay) alana yerleştirilir. Pascal prensibi uyarınca karın içi basınç, mesh üzerine eşit dağılarak onun karın duvarına daha sıkı tutunmasını sağlar; bu durum fiksasyon ihtiyacını azaltır ve nüks oranlarını belirgin biçimde düşürür. Bu açık cerrahi ilke, günümüzde laparoskopik ve robotik olarak uygulanan eTEP-Rives-Stoppa tekniğinin de kavramsal temelini oluşturur.

6. Laparoskopik İnguinal ve Ventral Herni Cerrahisi

6.1. TAPP (Transabdominal Preperitoneal)

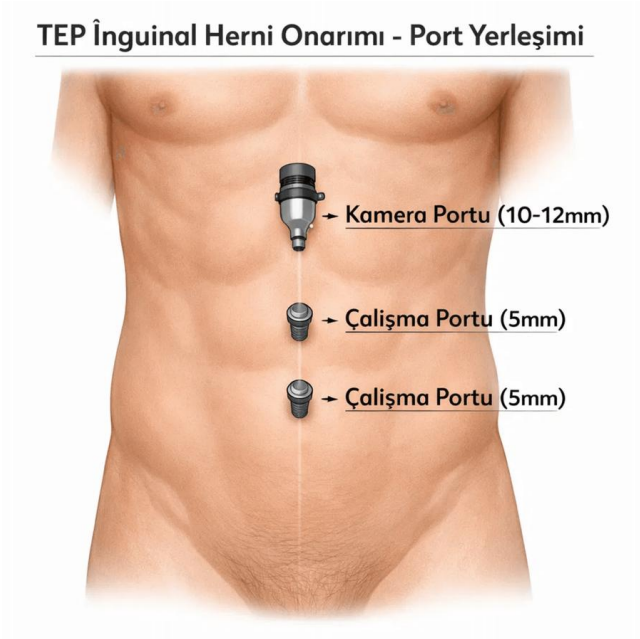
TAPP'ta peritoneal kaviteye girilerek inferior epigastrik damarların lateralinden başlayan kavisli bir periton insizyonu yapılır; preperitoneal alanda diseksiyon ve fıtık kesesi redüksiyonu tamamlandıktan sonra en az 15×10 cm boyutunda mesh tüm zayıf noktaları örtecek şekilde yerleştirilir ve periton kapatılır. Geniş intraabdominal görüş alanı ve tanıdık anatomi, TAPP'ı özellikle bilateral, nüks, femoral ve obturator fıtıklarda avantajlı kılar; kamera portu umbilikus seviyesinde orta hatta, iki çalışma portu ise midklaviküler hatlarda horizontal dizilimle yerleştirilir (Şekil 3).



Şekil 3. TAPP horizontal port konfigürasyonu: umbilikus hizasında orta hatta kamera portu, midklaviküler hatlarda iki çalışma portu.

6.2. TEP (Total Ekstraperitoneal)

TEP'te peritoneal kaviteye hiç girilmez; periton bütünlüğü korunarak balon disektör veya kamera yardımıyla oluşturulan ekstraperitoneal boşlukta çalışılır. İntraabdominal organ yaralanması ve adezyon riskinin olmaması en önemli avantajıdır. Üç trokar da orta hat üzerinde dikey bir hatta dizilir (Şekil 4). TEP'in öğrenme eğrisi TAPP'a göre daha diktir ve periton yırtığı durumunda çalışma alanı daralabilir.



Şekil 4. TEP vertikal/orta hat port konfigürasyonu: infraumbilikal kamera portu ile orta hat üzerinde iki çalışma portu.

TAPP ve TEP'i karşılaştıran geniş ölçekli Herniamed registry analizi (17.587 hasta), iki teknik arasında intraoperatif ve genel postoperatif komplikasyon oranları ile reoperasyon oranları açısından anlamlı fark bulunmadığını göstermiştir; TAPP'ta gözlenen daha yüksek konservatif yönetilebilen cerrahi komplikasyon oranı, kısmen daha büyük defektler, skrotal fıtıklar ve ileri yaş ile açıklanmaktadır [8]. Açık, TAPP, TEP ve robotik TAPP yaklaşımlarını birlikte değerlendiren Bayesçi ağ meta-analizi de seroma, kronik ağrı ve nüks açısından bu tekniklerin kısa dönemde karşılaştırılabilir olduğunu ortaya koymuştur [9].

6.3. Mesh Fiksasyonu ve Kronik Ağrı İlişkisi

Laparoskopik onarımda mesh fiksasyonunun kronik ağrı üzerindeki etkisi, teknik tercihleri yönlendiren temel konulardan biridir. TEP'te tacker yerine fibrin yapıştırıcı ile fiksasyonun karşılaştırıldığı sistematik derleme ve meta-analiz, nüks oranlarında fark olmaksızın fibrin glue ile erken dönem kronik ağrı riskinin anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir [10]. Bu nedenle, uygun olgularda atravmatik fiksasyon yöntemleri veya M3 dışı fıtıklarda fiksasyonsuz yaklaşım giderek tercih edilmektedir.

6.4. Laparoskopik IPOM ve IPOM-Plus

Ventral ve insizyonel fıtıklarda laparoskopik IPOM (intraperitoneal onlay mesh) tekniğinde, viseral yüzü bariyerli kompozit mesh defekti her yönde en az 3-5 cm aşacak biçimde intraperitoneal olarak serilir; çıplak polipropilenin bu

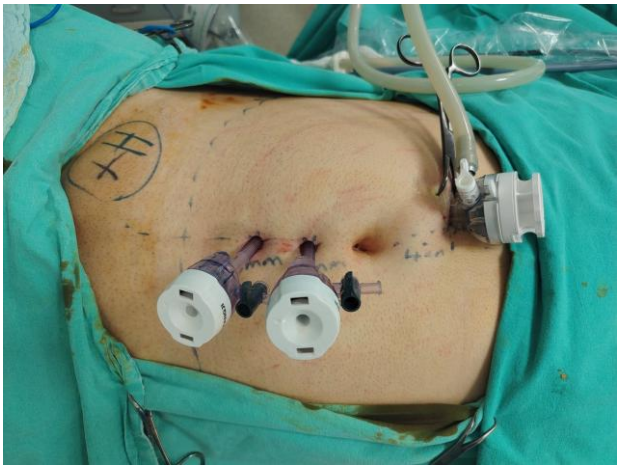
uygulamada kullanımı kontrendikedir. Klasik IPOM'da defekt kapatılmadığından (bridging) bombeleşme ve nüks eğilimi görülebilir. IPOM-Plus'ta ise mesh öncesi fasyal defekt intrakorporeal sütürle kapatılarak linea alba restore edilir; bu sayede karın duvarı dinamiği korunur, ölü boşluk azalır ve seroma ile nüks oranları düşer. Bununla birlikte, tacker'a bağlı kronik ağrı ve uzun dönemde adezyon riski, IPOM temelli yöntemlerin yerini giderek retromusküler tekniklere bırakmasına yol açmaktadır.

7. eTEP Yaklaşımı: Yeni Nesil Ekstraperitoneal Cerrahi

7.1. Kavram ve Rasyonel

Genişletilmiş görüşlü total ekstraperitoneal (eTEP) yaklaşım, klasik TEP'in en önemli kısıtlılığı olan dar diseksiyon alanını aşmak üzere Daes tarafından inguinal fıtık için tanımlanmıştır [5]. Yöntem, TEP'in ekstraperitoneal avantajlarını TAPP'ın geniş görüş alanıyla birleştirir; supraumbilikal veya paramedian girişle posterior rektus kılıfına ulaşılır, rektus kası medialize edilerek retromusküler ve preperitoneal alana daha geniş ve kontrollü erişim sağlanır. Daha esnek ve ergonomik trokar yerleşimi, anatomik işaret noktalarının (MPO) netliği ve büyük/skrotal/nüks fıtıklarda sunduğu mekanik avantaj, eTEP'i öne çıkaran başlıca özelliklerdir [5].

eTEP'in ventral ve insizyonel hernilere uyarlanması Belyansky ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş; çok merkezli ilk değerlendirmede tekniğin uygulanabilir ve etkili olduğu, retromusküler alanda geniş mesh kapsaması ile minimal transfasiyal fiksasyona olanak tanıdığı gösterilmiştir [11]. Klinik uygulamada eTEP'te trokar yerleşimi sefalik bölgeden başlar ve özellikle bilateral olgularda aletlerin birbirine çarpmasını önleyerek üstün bir çalışma açısı sağlar (Şekil 5).

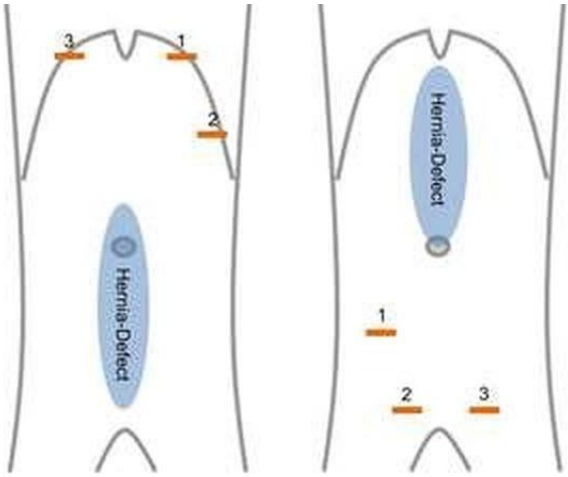


Şekil 5. eTEP onarımında klinik işaretleme ve sefalik port konfigürasyonu (intraoperatif görünüm).

7.2. Cerrahi Teknik ve Püf Noktaları

eTEP tekniği basamaklı olarak uygulanır: (1) supraumbilikal/paramedian giriş ve posterior rektus kılıfının açılması; (2) posterior rektus kılıfı ile transversalis fasya arasında kaudal ilerleyerek Retzius ve Bogros alanlarının açılması ve "critical view of MPO" sağlanması; (3) bilateral olgularda kontralateral retromusküler alana geçiş (crossover); (4) direkt, indirekt ve femoral alanların açığa çıkarılması ile kese redüksiyonu; (5) MPO'yu tümüyle örtecek ≥5×10 cm meshin, çoğunlukla fiksasyonsuz olarak yerleştirilmesi. İnferior epigastrik damarların korunması ve kılavuz olarak kullanılması, mesh taşma payının her yönde ≥5 cm tutulması ve ağrı üçgenindeki sinir yapılarının titizlikle korunması, kritik teknik ilkelerdir.

eTEP onarımında trokar giriş yerleri, herni defektinin konumuna göre planlanır; trokarlar defektin karşı kutbuna yerleştirilerek geniş ve ergonomik bir çalışma alanı elde edilir (Şekil 6).



Şekil 6. eTEP/ventral onarımda trokar giriş yerlerinin planlanması: trokarlar (1-3) herni defektinin konumuna göre yerleştirilir. Solda alt yerleşimli defekt için üst (subksifoid) trokar düzeni; sağda üst yerleşimli defekt için alt/suprapubik trokar düzeni gösterilmektedir.

7.3. eTEP-Rives-Stoppa ve eTEP-TAR

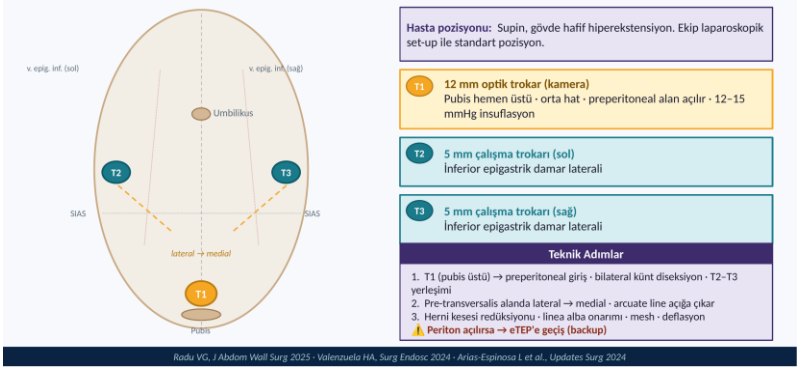
Ventral fıtıklarda eTEP-Rives-Stoppa (eTEP-RS) tekniğinde diseksiyon, lateralde rektus kasının dış kenarı olan linea semilunaris ile sınırlıdır ve pahalı kaplı mesh ihtiyacını ortadan kaldırarak düşük nüks oranları sunar. Defektin daha geniş olduğu kompleks olgularda ise transversus abdominis release (TAR) ile retromusküler alan lateralde genişletilir; Novitsky ve arkadaşlarının tanımladığı bu posterior komponent separasyon tekniği, dev boyutlu meshlerin yerleşimine olanak tanıyarak büyük defektlerin gerginliksiz kapatılmasını sağlar ve düşük perioperatif morbidite ile düşük nüks oranları bildirilmiştir [12]. eTEP-RS ile eTEP-TAR'ın temel farkları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. eTEP-RS ile eTEP-TAR tekniklerinin karşılaştırmalı analizi.

Parametre	eTEP-RS	eTEP-TAR
Lateral diseksiyon sınırı	Linea semilunaris	Retroperitoneal alan / mid-aksiller hat
Komponent separasyonu	Yok	Var (posterior)
Tercih edilen defekt	< 6-8 cm	> 8-10 cm ve kompleks olgular
Transversus insizyonu	Yapılmaz	Rutin uygulanır
Öğrenme eğrisi	Orta düzey	Yüksek; ileri anatomik hakimiyet

7.4. PeTEP: Pre-transversalis Genişletilmiş Yaklaşım

eTEP ailesinin en yeni üyelerinden olan PeTEP (preperitoneal/pre-transversalis extended-view totally extraperitoneal), periton boşluğuna ve retromüsküler alana girmeksizin yalnızca preperitoneal/pre-transversalis plandan diseksiyonla ventral herni onarımını amaçlar; müsküler-fasiyal yapılara kesi uygulanmaması en önemli avantajıdır. Munoz-Rodriguez ve arkadaşlarının kraniyal PeTEP tekniğini tanımlayan çok merkezli serisinde, primer ventral ve küçük-orta insizyonel hernilerde yöntemin güvenli, etkili ve tekrarlanabilir olduğu, retromusküler plana girmeden geniş preperitoneal mesh yerleşimine olanak tanıdığı bildirilmiştir [13]. Teknikte T1 (12 mm optik trokar) pubis hemen üstünde orta hatta yerleştirilerek preperitoneal alan açılır; T2 ve T3 (5 mm çalışma trokarları) inferior epigastrik damarların lateraline konumlandırılır ve pre-transversalis planda lateralden mediale diseksiyonla arcuate çizgi açığa çıkarılarak kese redüksiyonu, linea alba onarımı ve mesh yerleştirilmesi tamamlanır (Şekil 7). Periton açıldığında her zaman eTEP'e geçiş (backup) mümkündür.



Şekil 7. Laparoskopik PeTEP'te trokar yerleşimi ve teknik adımlar: T1 (12 mm optik trokar; pubis üstü, orta hat) ve T2-T3 (5 mm çalışma trokarları; inferior epigastrik damarların laterali) ile pre-transversalis planda lateralden mediale diseksiyon.

8. Robotik İnguinal ve Ventral Herni Cerrahisi

Robotik platformlar; üç boyutlu yüksek çözünürlüklü görüntü, EndoWrist eklemli enstrümanların geniş hareket kabiliyeti, tremor filtrasyonu ve konsol ergonomisi sayesinde özellikle dar pelvik alanda ve zorlu diseksiyonlarda (nüks olgular, radyoterapi görmüş pelvis) hassas çalışmaya olanak tanır. Buna karşılık yüksek cihaz/sarf maliyeti, dokunma hissinin (haptik geri bildirim) bulunmaması, docking için gereken ek süre ve özel sertifikasyon gereksinimi başlıca sınırlılıklardır.

8.1. Robotik TAPP ve Maliyet-Etkinlik Tartışması

Robotik inguinal herni onarımının laparoskopiye üstünlüğü konusunda kanıtlar sınırlıdır. Çok merkezli, hasta-kör RIVAL randomize çalışmasının 1 ve 2 yıllık sonuçları; deneyimli cerrahlar elinde laparoskopik ve robotik TAPP'ın ağrı, yaşam kalitesi, fiziksel aktivite ve nüks açısından benzer uzun dönem sonuçlar verdiğini, ancak robotik yaklaşımın daha uzun operasyon süresi ve daha yüksek maliyetle ilişkili olduğunu göstermiştir [14]. Bu bulgular, robotik yaklaşımın inguinal onarımda rutin değil, seçilmiş ileri olgularda değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

8.2. Robotik Ventral Onarım ve rTAR

Robotik yaklaşımın asıl katkısı, retromusküler ve kompleks ventral onarımlarda belirginleşir. Robotik kollarla transversus abdominis kasının hassas serbestleştirilmesi (rTAR) ve posterior fasyanın gerginliksiz dikilmesi, açık cerrahideki geniş cilt fleplerine gerek bırakmadan yara yeri komplikasyonlarını azaltır. Orta boyutlu orta hat ventral hernilerde robotik eTEP ile transabdominal retromusküler (TARM) yaklaşımı karşılaştıran çalışmada, robotik eTEP'in daha düşük postoperatif ağrı skoru, daha kısa hastanede kalış ve daha geniş mesh yerleşimi ile ilişkili olduğu; diğer değişkenlerin büyük ölçüde benzer olduğu bildirilmiştir [15].

Tablo 3. TEP, eTEP ve TAPP tekniklerinin karşılaştırmalı özellikleri.

Özellik	TEP	eTEP	TAPP
Erişim yolu	Ekstraperitoneal	Ekstraperitoneal	Transabdominal
Görüş alanı	Dar / kısıtlı	Geniş / kontrollü	Geniş / tanıdık
Öğrenme eğrisi	Dik / zor	Orta / kolaylaşmış	Kolay / orta
Periton kapatma	Gerekli değil	Gerekli değil	Gerekli
Trokar dizilimi	Vertikal (orta hat)	Paramedian / ergonomik	Horizontal (üçgen)
Adezyon riski	Yok	Yok	Düşük olsa da var

9. Mesh ve Fiksasyon Teknolojilerindeki Gelişmeler

Mesh seçimi, hem nüks hem de kronik ağrı sonuçlarını doğrudan etkiler. Hafif (lightweight), makropor meshler daha az yabancı cisim reaksiyonu ve daha iyi karın duvarı esnekliği sağlayarak kısa dönemde daha az ağrı ile ilişkilidir; ancak kılavuzlar, mesh seçiminin yalnızca ağırlığa göre yapılmasını önermemekte ve uzun dönem nüks ile kronik ağrı açısından belirgin üstünlük göstermediğini vurgulamaktadır [1]. Plug tekniklerinden ve standart düz meshin alternatiflerle değiştirilmesinden kaçınılması da güncel öneriler arasındadır [1].

Fiksasyon stratejileri, kronik ağrının önlenmesinde belirleyicidir. Lichtenstein onarımında mesh fiksasyonunda yapıştırıcı (glue) ile sütürü karşılaştıran Cochrane sistematik derlemesi, glue ile postoperatif kronik ağrının yaklaşık %37 oranında azaldığını, nüks oranının ise değişmediğini bildirmiştir; bu yarar özellikle ağır mesh kullanılan olgularda belirginken, hafif mesh kullanılan olgularda istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır [16]. Laparoskopik onarımda da fibrin glue, tacker'a kıyasla benzer nüks oranıyla daha düşük kronik ağrı sağlamaktadır [10]. Self-gripping (progrip) meshler, absorbe olabilen tackerlar ve siyanoakrilat temelli yapıştırıcılar, atravmatik fiksasyon arayışının güncel ürünleridir.

10. Özel Hasta Grupları, Nüks ve Komplikasyon Yönetimi

10.1. Nüks Fıtıkların Yönetimi

Nüks fıtık yönetiminde temel ilke, daha önce kullanılmamış bir cerrahi düzlemin seçilmesidir: anterior (açık) onarım sonrası nükslerde posterior (laparoskopik/robotik) yaklaşım, posterior onarım sonrası nükslerde ise anterior yaklaşım önerilir [1]. Daha önce endolaparoskopik onarım uygulanmış olguların yeniden laparoskopik onarımı zorlu olmakla birlikte, deneyimli ellerde redo TAPP ve eTEP yaklaşımlarının güvenli, etkili ve uygulanabilir olduğu; başlıca nüks nedenlerinin mesh migrasyonu, yetersiz mesh boyutu ve eksik fiksasyon olduğu gösterilmiştir [17]. Hem anterior hem posterior yaklaşımın başarısız olduğu olguların uzman herni cerrahlarına yönlendirilmesi önerilir [1].

10.2. Diğer Özel Gruplar

Bilateral fıtıklarda tek seansta her iki tarafın onarımına olanak tanıyan laparoskopik (TAPP/eTEP) yaklaşımlar ilk seçenektir. Yaşlı ve komorbid hastalarda lokal anestezi altında Lichtenstein güvenli bir alternatif sunarken; obez hastalarda ve antikoagülan kullananlarda perioperatif risk değerlendirmesi ve teknik seçim bireyselleştirilmelidir. Büyük skrotal hernilerde ve yoğun alt orta hat adezyonu olan olgularda açık yaklaşım tercih edilebilir.

10.3. Kronik Postoperatif İnguinal Ağrı (CPIP)

CPIP, onarım sonrası 3 aydan uzun süren, günlük aktiviteleri etkileyen orta şiddette ağrı olarak tanımlanır ve hastaların %10-12'sinde klinik anlamlı düzeyde

görülür [1]. Genç yaş, kadın cinsiyet, yüksek preoperatif ve erken postoperatif ağrı, nüks fıtık ve açık onarım başlıca risk faktörleridir [1]. Önleme stratejileri arasında hafif/makropor mesh kullanımı, ağrı ve tehlike üçgenlerinde fiksasyondan kaçınma, atravmatik fiksasyon (glue/fiksasyonsuz) ve açık cerrahide sinirlerin (ilioinguinal, iliohipogastrik, genitofemoral) net olarak tanınması yer alır [10,16]. Gelişen CPIP'in yönetimi, önce konservatif ve girişimsel yöntemlerle; başarısızlıkta ise seçilmiş olgularda (triple) nörektomi ve gerektiğinde mesh eksizyonu ile çok disiplinli ekipler tarafından yürütülmelidir [1,2].

11. Yapay Zekâ, Görüntü Rehberli Cerrahi ve Eğitimin Geleceği

11.1. Yapay Zekâ ve Bilgisayar Görüşü

Yapay zekâ (YZ); makine öğrenmesi, yapay sinir ağları, doğal dil işleme ve bilgisayar görüşü alt alanlarıyla cerrahi pratiğe giderek entegre olmaktadır. Cerrahların bu teknolojileri eleştirel biçimde değerlendirebilmesi ve geliştirme süreçlerine katkı sunabilmesi, klinik etkinliğin optimize edilmesi açısından önemlidir [18]. Derin öğrenme temelli bilgisayar görüşü modelleri, intraoperatif olarak güvenli ve tehlikeli diseksiyon bölgelerini ve anatomik işaret noktalarını gerçek zamanlı tanıyabilmektedir; laparoskopik kolesistektomide "go/no-go" bölgelerini ve hepatosistik üçgeni yüksek doğrulukla işaretleyen modeller, bu yaklaşımın fıtık cerrahisindeki tehlike ve ağrı üçgenlerinin gerçek zamanlı sınırlandırılmasına (bilişsel cerrahi kılavuzluk) uyarlanabileceğini düşündürmektedir [19].

11.2. Görüntü Rehberli Cerrahi: İndosiyanin Yeşili (ICG)

İndosiyanin yeşili (ICG) ile floresan görüntüleme, yakın-kızılötesi ışık altında doku perfüzyonunun ve anatomik yapıların gerçek zamanlı değerlendirilmesine olanak tanır ve genel cerrahide giderek yaygınlaşan bir teknolojidir [20]. Fıtık cerrahisinde kord yapılarının, periton flebinin vaskülarizasyonunun ve inkarsere olgularda barsak perfüzyonunun değerlendirilmesinde umut verici bir yardımcı yöntem olarak konumlanmaktadır [20].

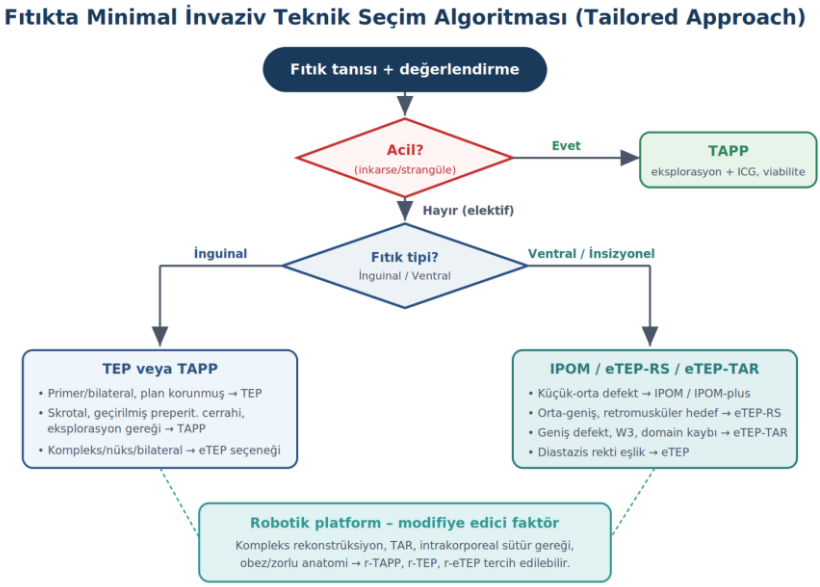
11.3. Cerrahi Eğitim, Simülasyon ve Haptik Geri Bildirim

Minimal invaziv cerrahinin temel kısıtlılıkları olan haptik geri bildirim ve derinlik algısı kaybı, eğitim teknolojilerinin gelişimini yönlendirmektedir. Sanal gerçeklik (VR) simülatörleri otomatik ve nesnel performans değerlendirmesi sunarken, kutu eğitmenleri (box trainer) gerçekçi haptik geri bildirim sağlar. Haptik geri bildirimli VR simülatörlerini kutu eğitmenleriyle karşılaştıran sistematik derleme ve meta-analiz; her iki yöntemin de belirgin öğrenme etkisi sağladığını, beceri aktarımının benzer olduğunu, ancak kutu eğitmenlerinin öğrenme eğrisinde marjinal üstünlük gösterdiğini ortaya koymuştur [21]. Bu bulgular, robotik cerrahideki haptik geri bildirim eksikliğinin de gelecekteki platformlarda giderilmesi gereken kritik bir alan olduğunu vurgulamakta; YZ

tabanlı objektif beceri değerlendirmesi ve simülasyon teknolojilerinin cerrahi eğitimin geleceğini şekillendireceğine işaret etmektedir [21].

12. Klinik Karar Algoritması ve Hastaya Özgü Yaklaşım

Tüm bu teknik çeşitliliğin pratiğe yansıması, hastaya özgü (tailored) bir karar sürecidir. Hasta değerlendirmesinde önce aciliyet (inkarserasyon/strangülasyon) ve genel anestezi uygunluğu sorgulanır; ardından fıtığın tipi (inguinal/ventral), boyutu, tek/çift taraflı oluşu, nüks durumu ve hasta beklentileri değerlendirilerek en uygun teknik seçilir. Genel anestezinin uygun olmadığı hastalarda lokal/spinal anestezi altında Lichtenstein; primer olgularda cerrah deneyimine göre TAPP/TEP/eTEP; nüks ve bilateral olgularda eTEP veya robotik/TAPP; kompleks rekonstrüksiyonlarda ise eTEP-RS/eTEP-TAR ve robotik platformlar öne çıkar (Şekil 8).



Şekil 8. Fıtıkta minimal invaziv teknik seçim algoritması (hastaya özgü – tailored – yaklaşım).

13. Sonuç

İnguinal ve karın duvarı fıtığı cerrahisi; doku gerginliğine dayalı anatomik onarımlardan gerilimsiz protez onarımlara, oradan laparoskopik ve robotik minimal invaziv tekniklere uzanan köklü bir paradigma değişimi geçirmiştir. Lichtenstein onarımı seçilmiş olgularda güncelliğini korurken; TAPP ve TEP, deneyimli ellerde benzer ve güvenilir sonuçlarıyla minimal invaziv onarımın temelini oluşturmaktadır. eTEP ve türevleri (eTEP-RS, eTEP-TAR, PeTEP), özellikle kompleks ve bilateral olgularda cerrahi konforu ve güvenliği artırarak yükselen bir rol

üstlenmiştir. Robotik cerrahi, inguinal onarımda henüz net bir klinik üstünlük göstermese de, kompleks ventral rekonstrüksiyonlarda gerçek katkısını ortaya koymaktadır.

Geleceğin fıtık cerrahisi; yapay zekâ destekli intraoperatif kılavuzluk, görüntü rehberli cerrahi, akıllı ve biyo-uyumlu mesh teknolojileri ile gelişmiş simülasyon temelli eğitimin entegrasyonuyla daha güvenli ve daha bireyselleşmiş bir yapıya evrilecektir. Tüm bu teknik ilerlemelerin ortak paydası, kılavuz önerilerine uyumu ve hastaya özgü yaklaşımı merkeze alan; kronik ağrı ile nüks oranlarını en aza indirmeyi hedefleyen, hasta merkezli bir cerrahi anlayıştır.

Kaynaklar

1. Simons MP, Aufenacker T, Bittner R, et al; HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. Hernia. 2018;22(1):1-165. PMID: 29330835.

2. Stabilini C, van Veenendaal N, Aasvang E, et al. Update of the international HerniaSurge guidelines for groin hernia management. BJS Open. 2023;7(5):zrad080. PMID: 37862616.

3. Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM. The tension-free hernioplasty. Am J Surg. 1989;157(2):188-193. PMID: 2916733.

4. Bittner R, Montgomery MA, Arregui E, et al. Update of guidelines on laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia (International Endohernia Society). Surg Endosc. 2015;29(2):289-321. PMID: 25398194.

5. Daes J. The enhanced view-totally extraperitoneal technique for repair of inguinal hernia. Surg Endosc. 2012;26(4):1187-1189. PMID: 22038166.

6. Szopinski J, Dabrowiecki S, Pierscinski S, Jackowski M, Jaworski M, Szuflet Z. Desarda versus Lichtenstein technique for primary inguinal hernia treatment: 3-year results of a randomized clinical trial. World J Surg. 2012;36(5):984-992. PMID: 22392354.

7. Fitzgibbons RJ Jr, Giobbie-Hurder A, Gibbs JO, et al. Watchful waiting vs repair of inguinal hernia in minimally symptomatic men: a randomized clinical trial. JAMA. 2006;295(3):285-292. PMID: 16418463.

8. Köckerling F, Bittner R, Jacob DA, et al. TEP versus TAPP: comparison of the perioperative outcome in 17,587 patients with a primary unilateral inguinal hernia. Surg Endosc. 2015;29(12):3750-3760. PMID: 25805239.

9. Aiolfi A, Cavalli M, Micheletto G, et al. Primary inguinal hernia: systematic review and Bayesian network meta-analysis comparing open, laparoscopic transabdominal preperitoneal, totally extraperitoneal, and robotic preperitoneal repair. Hernia. 2019;23(3):473-484. PMID: 31089835.

10. Kaul A, Hutfless S, Le H, et al. Staple versus fibrin glue fixation in laparoscopic total extraperitoneal repair of inguinal hernia: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2012;26(5):1269-1278. PMID: 22350225.

11. Belyansky I, Daes J, Radu VG, et al. A novel approach using the enhanced-view totally extraperitoneal (eTEP) technique for laparoscopic retromuscular hernia repair. Surg Endosc. 2018;32(3):1525-1532. PMID: 28916960.

12. Novitsky YW, Elliott HL, Orenstein SB, Rosen MJ. Transversus abdominis muscle release: a novel approach to posterior component separation during complex abdominal wall reconstruction. Am J Surg. 2012;204(5):709-716. PMID: 22607741.

13. Munoz-Rodriguez JM, Román García de León L, Polaino Moreno V, et al. Cranial approach for preperitoneal/pretransversalis enhanced-view totally extraperitoneal (PeTEP) hernia repair: a novel technique description and early outcomes. Surg Endosc. 2025;39(4):2729-2742. PMID: 40082302.

14. Miller BT, Prabhu AS, Petro CC, et al. Laparoscopic versus robotic inguinal hernia repair: 1- and 2-year outcomes from the RIVAL trial. Surg Endosc. 2023;37(1):723-728. PMID: 35578051.

15. Pacheco TBS, Hakmi H, Halpern R, et al. A comparison of robotic enhanced-view totally extraperitoneal approach versus trans-abdominal retro-muscular approach for midline ventral hernias. Hernia. 2024;28(5):1719-1726. PMID: 38668808.

16. Sun P, Cheng X, Deng S, Hu Q, Sun Y, Zheng Q. Mesh fixation with glue versus suture for chronic pain and recurrence in Lichtenstein inguinal hernioplasty. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2(2):CD010814. PMID: 28170080.

17. Shenoy KG, Makam R. Feasibility and safety of redo laparoscopic repair of recurrent inguinal hernia following previous endolaparoscopic repair. J Minim Access Surg. 2024;20(1):67-73. PMID: 37843165.

18. Hashimoto DA, Rosman G, Rus D, Meireles OR. Artificial intelligence in surgery: promises and perils. Ann Surg. 2018;268(1):70-76. PMID: 29389679.

19. Madani A, Namazi B, Altieri MS, et al. Artificial intelligence for intraoperative guidance: using semantic segmentation to identify surgical anatomy during laparoscopic cholecystectomy. Ann Surg. 2022;276(2):363-369. PMID: 33196488.

20. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. Int J Biomed Imaging. 2012;2012:940585. PMID: 22577366.

21. Tan J, Karim MR, Tamanna R, Kim S, Patel B. Comparing learning outcomes of virtual reality (VR) simulators using haptic feedback versus box trainer (BT) in laparoscopic training: a systematic review and meta-analysis. Cureus. 2025;17(2):e78910. PMID: 40091919.

BÖLÜM 5

İlaca Bağlı Çene Osteonekrozunda (MRONJ) Güncel Yaklaşımlar: Tanı, Korunma ve Tedavi

Fariz Selimli [1]
Öyküm Melek Demirci [2]

[1] Prof. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0000-0001-7760-2331
[2] Arş. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Di ş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 0009-0005-4557-9620

İlaca bağlı çene osteonekrozu (medication-related osteonecrosis of the jaw; MRONJ), özellikle kemik metabolizmasını etkileyen bazı farmakolojik ajanların kullanımıyla ilişkili olarak ortaya çıkan, çene kemiklerini etkileyen ve klinik yönetimi güç olabilen önemli bir komplikasyondur. Hastalık başlangıçta bifosfonat kullanımıyla ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, zaman içerisinde farklı antirezorptif ajanlar ve bazı diğer ilaçlarla benzer olguların bildirilmesi sonucunda daha geniş bir klinik antite olarak tanımlanmaya başlanmıştır (Ruggiero et al., 2022).

Bifosfonatlar ve denosumab gibi antirezorptif ajanlar; osteoporozun tedavisi ve osteoporotik kırıkların önlenmesinin yanı sıra multipl miyelom, maligniteye bağlı hiperkalsemi ve solid tümörlerin kemik metastazlarına bağlı iskelet ilişkili komplikasyonların kontrolünde önemli bir yere sahiptir (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2025). Bu ilaçların sağladığı klinik yararlar tartışmasız olmakla birlikte, kullanım alanlarının genişlemesi ve tedavi sürelerinin uzaması, diş hekimlerinin antirezorptif tedavi alan hastalarla daha sık karşılaşmasına neden olmuştur. Bu nedenle MRONJ, özellikle ağız, diş ve çene cerrahisi pratiğinde giderek daha fazla önem kazanan bir klinik sorun hâline gelmiştir.

MRONJ'nin klinik seyri asemptomatik veya sınırlı kemik ekspozisyonundan; ağrı, enfeksiyon, fistül oluşumu, sekestrasyon ve ileri kemik destrüksiyonuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir (Ruggiero et al., 2022). İleri olgularda ortaya çıkabilecek fonksiyonel bozukluklar ve tedavi sürecinin uzaması, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Bunun yanında MRONJ gelişme olasılığı, hastaların ihtiyaç duyduğu dental tedavilerin planlanmasını da güçleştirebilmekte ve medikal tedavi ile ağız sağlığının birlikte değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

MRONJ'nin etiyopatogenezi henüz tüm yönleriyle açıklığa kavuşturulamamış olup hastalığın tek bir biyolojik mekanizmanın sonucu olmadığı kabul edilmektedir (Jiang et al., 2024; Ruggiero et al., 2022; Tetradis et al., 2023). Benzer şekilde hastalığın görülme sıklığı ve klinik seyri, hasta grupları ve kullanılan farmakolojik tedavilere göre önemli farklılıklar göstermektedir. Bu özellikleri nedeniyle MRONJ'nin değerlendirilmesinde hastanın medikal ve dental öyküsünün birlikte ele alınması ve gerektiğinde ilgili tıp disiplinleriyle iş birliği yapılması önem taşımaktadır.

Günümüzde MRONJ'ye ilişkin bilimsel bilgi birikiminin artmasına rağmen hastalığın bazı yönleri hâlen tartışmalıdır. Bu nedenle MRONJ'nin doğru anlaşılması; hastalıkla ilişkili ilaçların, epidemiyolojik özelliklerin, risk faktörlerinin, patofizyolojik süreçlerin, klinik ve radyolojik bulguların, tanı ve evreleme kriterlerinin, korunma yöntemlerinin ve tedavi seçeneklerinin güncel kanıtlar doğrultusunda ayrı ayrı değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Bu bölümün amacı, MRONJ'nin tarihsel gelişiminden başlayarak hastalıkla ilişkili farmakolojik ajanları, epidemiyolojisini, risk faktörlerini ve

patofizyolojisini; klinik ve radyolojik özelliklerini, tanı ve evreleme sistemlerini, korunma yöntemlerini ve güncel tedavi yaklaşımlarını mevcut bilimsel kanıtlar doğrultusunda kapsamlı biçimde ele almaktır.

2. MRONJ'NİN TARİHSEL GELİŞİMİ VE TERMİNOLOJİNİN EVRİMİ

MRONJ kavramının gelişimi, ilk klinik gözlemlerin yayımlanmasından hastalığın günümüzde kullanılan terminolojisinin oluşturulmasına kadar yaklaşık yirmi yılı aşan bir süreci kapsamaktadır. Bu süreç içerisinde hastalığa ilişkin terminoloji, tanımlanan ilaç gruplarının genişlemesine ve artan bilimsel bilgi birikimine paralel olarak değişmiştir **(Ruggiero et al., 2022)**.

2.1. İlk olguların bildirilmesi

Bifosfonat kullanımı ile çene osteonekrozu arasındaki ilişkiye dikkat çeken ilk önemli yayın **2003 yılında Robert E. Marx** tarafından bildirilmiştir. Marx, intravenöz pamidronat veya zoledronik asit kullanan 36 hastada maksilla ve/veya mandibulada ortaya çıkan ağrılı kemik ekspozisyonlarını bildirmiş ve bifosfonat tedavisi ile iyileşmeyen çene kemiği lezyonları arasındaki olası ilişkiye dikkat çekmiştir **(Marx, 2003)**. Bu yayın, daha sonra ayrı bir klinik antite olarak kabul edilecek bifosfonat ilişkili çene osteonekrozunun tanımlanmasında temel dönüm noktası olmuştur.

Marx'ın bildirimini izleyen yıllarda farklı merkezlerden benzer olguların yayımlanması, söz konusu ilişkinin daha sistematik biçimde araştırılmasına yol açmış ve hastalığın tanımlanması için ortak klinik kriterlere duyulan gereksinimi ortaya çıkarmıştır.

2.2. BRONJ teriminin ortaya çıkışı

Artan olgu bildirimleri üzerine American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), **2007 yılında** konuya ilişkin ilk resmi pozisyon bildirisini yayımlamıştır (Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007). Bu belgede hastalık bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) olarak adlandırılmış ve böylece literatürde kullanılan farklı tanımlamaların standardizasyonuna yönelik önemli bir adım atılmıştır.

Bu dönemde bildirilen olguların temel ortak özelliği bifosfonat maruziyeti olduğundan hastalığın adı doğrudan bu ilaç grubuyla ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla BRONJ kavramı, hastalığın ilk tanımlandığı dönemdeki bilimsel bilgi birikimini yansıtmaktadır.

2.3. 2009 AAOMS güncellemesi

Klinik deneyimin ve bilimsel yayınların artmasıyla birlikte AAOMS, 2009 yılında pozisyon bildirisini güncellemiştir (Ruggiero et al., 2009). Bu güncelleme, BRONJ'nin klinik özelliklerinin daha sistematik biçimde tanımlanmasına ve hastalığa ilişkin ortak terminolojinin yerleşmesine katkıda bulunmuştur.

2007 ve 2009 belgeleri, daha sonraki yıllarda yapılacak güncellemeler için temel oluşturmuş ve BRONJ'nin ağız, diş ve çene cerrahisi literatüründe ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmesini sağlamıştır. AAOMS'un 2022 güncellemesi de önceki pozisyon belgelerinin sırasını 2007, 2009 ve 2014 olarak tanımlamaktadır.

2.4. BRONJ'dan MRONJ'ye geçiş

İlerleyen yıllarda çene osteonekrozunun yalnızca bifosfonat kullanan hastalarda ortaya çıkmadığının anlaşılması, BRONJ terminolojisinin kapsamının sorgulanmasına neden olmuştur. Özellikle farklı antirezorptif tedaviler ve bazı diğer farmakolojik ajanlarla ilişkili osteonekroz olgularının bildirilmesi, hastalığın yalnızca bifosfonat maruziyeti üzerinden tanımlanmasının yetersiz kaldığını göstermiştir.

Bu gelişmeler sonucunda AAOMS, 2014 yılında yayımladığı güncellemede BRONJ teriminin yerine daha kapsayıcı olan medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) teriminin kullanılmasını önermiştir **(Ruggiero et al., 2014)**. Böylece terminoloji, yalnızca bifosfonatları değil, çene osteonekrozuyla ilişkilendirilen diğer farmakolojik tedavileri de kapsayacak biçimde genişletilmiştir.

BRONJ'dan MRONJ'ye geçiş, hastalığın tarihsel gelişimindeki en önemli kavramsal değişikliklerden biridir. Bu değişiklikle birlikte osteonekrozun belirli bir ilaç sınıfına özgü bir komplikasyon olarak değerlendirilmesi yerine, farklı ilaç gruplarıyla ilişkili daha geniş bir klinik antite olduğu kabul edilmiştir.

2.5. Günümüzde MRONJ terminolojisi

AAOMS'un 2022 güncellemesinde MRONJ terminolojisi korunmuş ve önceki pozisyon bildirilerinden elde edilen bilgi birikimi güncel literatür doğrultusunda yeniden değerlendirilmiştir (Ruggiero et al., 2022). Günümüzde MRONJ terimi uluslararası literatürde yaygın biçimde kullanılmakla birlikte, hastalığın tanımlanması ve sınıflandırılmasına ilişkin bazı ayrıntılarda farklı bilimsel kuruluşların yaklaşımları arasında farklılıklar bulunabilmektedir. Örneğin 2024 İtalyan SIPMO-SICMF pozisyon bildirisi, AAOMS tanımının bazı sınırlılıklarını tartışarak klinik ve radyolojik değerlendirmeyi birlikte ele alan alternatif bir yaklaşım ortaya koymaktadır **(**Bedogni et al., 2024**).**

Bununla birlikte, terminolojinin tarihsel gelişimi temel olarak bifosfonatlarla ilişkili ilk olguların tanımlanmasından BRONJ kavramının oluşturulmasına ve daha sonra MRONJ terimine geçilmesine dayanmaktadır. Bu değişim, hastalıkla ilişkili farmakolojik ajanlara ilişkin bilgi birikiminin zaman içerisinde genişlemesinin doğrudan bir sonucudur.

2002: BRONJ Tanımlaması	2007: AAOMS Güncellemesi	2014: MRONJ Yeniden Adlandırma	2022: Güncel Klinik Yaklaşım
Marx ve Stern tarafından bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozu olarak ilk kez tanımlandı.	Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS) tanımı güncelleyerek risk faktörlerini ve yönetimini detaylandırdı; isim hâlâ BRONJ idi.	AAOMS, osteonekroza yol açan diğer antiresorptif ve antianjiyojenik ajanları kapsayacak şekilde ismi "İlaca Bağlı Çene Osteonekrozu (MRONJ)" olarak değiştirdi.	Erken tanı, risk temelli izlem ve konservatif tedavi yaklaşımları öne çıktı; dental değerlendirme ve ilaç öyküsünün sistematik alınması standart hale geldi.

Tablo 1.Kronolojik gelişmeler

3. MRONJ İLE İLİŞKİLİ İLAÇLAR

MRONJ ilk olarak bifosfonat kullanan hastalarda tanımlanmış olmakla birlikte, günümüzde hastalıkla ilişkili farmakolojik ajanların spektrumu önemli ölçüde genişlemiştir. Antirezorptif ilaçlar bu ilişkinin temelini oluştururken, özellikle onkolojik tedavide kullanılan bazı antianjiyojenik ve hedefe yönelik ajanlarla da MRONJ olguları bildirilmiştir **(**Ruggiero et al., 2014; Ruggiero et al., 2022). Bu ilaçların etki mekanizmalarının bilinmesi, hastanın ilaç öyküsünün doğru değerlendirilmesi ve MRONJ ile olası ilişkinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır.

3.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, kemik rezorpsiyonunun güçlü inhibitörleri olup osteoporoz, Paget hastalığı, multipl miyelom, maligniteye bağlı hiperkalsemi ve solid tümörlerin kemik metastazları gibi kemik metabolizmasının arttığı çeşitli klinik durumlarda kullanılmaktadır **(**Ruggiero et al., 2022**)**. MRONJ ile ilişkilendirilen ilk ilaç grubu olmaları nedeniyle hastalığın tarihsel ve farmakolojik temelinde özel bir yere sahiptirler.

Bifosfonatlar yapısal olarak inorganik pirofosfat analoglarıdır. Pirofosfatta bulunan P–O–P bağının yerini hidrolize dirençli P–C–P bağı almıştır. Moleküldeki iki fosfonat grubu, bifosfonatların hidroksiapatite yüksek afinite göstermesini ve özellikle aktif kemik remodelingi bulunan yüzeylerde birikmesini sağlar. Kemik matriksine bağlanan bifosfonatlar rezorpsiyon

sırasında osteoklastlar tarafından hücre içine alınır ve osteoklast fonksiyonunu baskılar **(**Ruggiero et al., 2022; Russell et al., 2008).

Bifosfonatlar kimyasal yapıları ve hücresel etki mekanizmaları açısından nitrojen içermeyen ve nitrojen içeren bifosfonatlar olmak üzere iki temel gruba ayrılır.

3.1.1. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar

Etidronat, klodronat ve tiludronat bu grubun başlıca örnekleridir. Birinci kuşak olarak da tanımlanan bu ajanlar osteoklastlar tarafından internalize edildikten sonra hücre içinde hidrolize dirençli adenozin trifosfat (ATP) analoglarına metabolize edilir. Bu metabolitlerin hücre içerisinde birikmesi osteoklast fonksiyonlarının bozulmasına ve hücre ölümüne yol açar (Russell et al., 2008).

Nitrojen içermeyen bifosfonatlar, daha sonraki kuşak nitrojen içeren bifosfonatlara kıyasla daha düşük antirezorptif potense sahiptir. Günümüzde MRONJ açısından klinik olarak daha fazla önem taşıyan grup, daha güçlü antirezorptif özellik gösteren nitrojen içeren bifosfonatlardır (Ruggiero et al., 2022; Russell et al., 2008).

3.1.2. Nitrojen içeren bifosfonatlar

Alendronat, risedronat, ibandronat, pamidronat ve zoledronik asit klinik uygulamada kullanılan başlıca nitrojen içeren bifosfonatlardır. Bu ajanlar osteoklastlarda mevalonat yolunun önemli bir enzimi olan farnesil pirofosfat sentazı (FPPS) inhibe eder (Russell et al., 2008).FPPS inhibisyonu sonucunda farnesil pirofosfat ve geranilgeranil pirofosfat oluşumu azalır. Bu moleküller Ras, Rho ve Rac gibi küçük GTP bağlayıcı proteinlerin prenilasyonu için gereklidir. Prenilasyonun bozulması; osteoklastın hücre iskeleti organizasyonu, membran bütünlüğü, veziküler transportu ve kemik yüzeyine tutunması gibi temel hücresel işlevleri etkileyerek kemik rezorpsiyonunun baskılanmasına neden olur (Russell et al., 2008).Bifosfonatlar arasında antirezorptif potansiyel açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır. Özellikle zoledronik asit, klinik kullanımda bulunan en potent bifosfonatlardan biridir ve intravenöz olarak özellikle malignite ilişkili kemik hastalıklarının yönetiminde önemli bir yere sahiptir (Ruggiero et al., 2022).Bifosfonatların klinik açıdan önemli diğer özelliği kemik mineraline yüksek afiniteleridir. Kemik matriksine bağlandıktan sonra uzun süre dokuda kalabilmeleri, farmakolojik etkilerinin tedavi sonlandırıldıktan sonra da devam edebilmesine neden olur (Ruggiero et al., 2022). Bu özellik, bifosfonatları aşağıda ele alınacak olan denosumabdan ayıran temel farmakokinetik farklılıklardan biridir.

3.2. Denosumab

Denosumab, bifosfonatlardan farklı moleküler mekanizmayla etki gösteren güçlü bir antirezorptif ajandır. İnsan monoklonal antikoru olan denosumab, receptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL)'a yüksek afinite ve özgüllükle bağlanarak RANKL'nin osteoklast prekürsörleri ve olgun osteoklastlar üzerindeki RANK reseptörüyle etkileşimini engeller **(**Bone et al., 2017; Ruggiero et al., 2022**)**. RANK–RANKL etkileşimi osteoklastların oluşumu, farklılaşması, aktivasyonu ve yaşam süresinin devamı için temel biyolojik sinyallerden biridir. Denosumabın RANKL'yi inhibe etmesi sonucunda osteoklast oluşumu ve aktivitesi azalır ve kemik rezorpsiyonu güçlü biçimde baskılanır **(**Bone et al., 2017).

Denosumabın bifosfonatlardan önemli bir farkı kemik mineraline bağlanmamasıdır. Bifosfonatların kemikte uzun süre kalabilmesine karşılık denosumabın etkisi dolaşımdaki ilacın farmakokinetiği ile daha yakından ilişkilidir. Bu nedenle tedavi kesildikten sonra antirezorptif etkinin geri dönüşü bifosfonatlardan farklıdır **(**Ruggiero et al., 2022).

Denosumab farklı endikasyonlarda ve farklı doz rejimlerinde kullanılmaktadır. Osteoporoz tedavisinde genellikle 60 mg subkutan olarak altı ayda bir, maligniteye bağlı kemik komplikasyonlarının önlenmesinde ise 120 mg subkutan olarak daha sık aralıklarla uygulanmaktadır **(**Ruggiero et al., 2022). Bu iki kullanım şeklinin MRONJ açısından aynı klinik bağlamda değerlendirilmemesi gerekir; ancak bunlara ilişkin risk farklılıkları epidemiyoloji bölümünde ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

3.3. Antianjiyojenik Ajanlar

MRONJ terminolojisinin bifosfonata özgü BRONJ kavramından daha geniş bir ilaç ilişkili hastalık tanımına dönüşmesinde, antirezorptif olmayan bazı ajanlarla bildirilen osteonekroz olguları da etkili olmuştur **(**Ruggiero et al., 2014; Ruggiero et al., 2022).

Antianjiyojenik tedaviler özellikle malignitelerin tedavisinde tümör vaskülarizasyonunu ve büyümesini sınırlandırmak amacıyla kullanılmaktadır. Bu gruptaki ilaçlar arasında vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) veya VEGF ilişkili sinyal yollarını hedefleyen ajanlar önem taşımaktadır.

Bevacizumab, VEGF-A'ya bağlanarak biyolojik aktivitesini inhibe eden monoklonal bir antikordur. Çeşitli solid malignitelerin tedavisinde kullanılan bevacizumabla ilişkili çene osteonekrozu olguları bildirilmiştir (Ramírez et al., 2015; Ruggiero et al., 2022).

Sunitinib, başta VEGF reseptörleri ve platelet-derived growth factor reseptörleri olmak üzere çeşitli reseptör tirozin kinazları inhibe eden çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Özellikle renal hücreli karsinom ve

gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Sunitinib tedavisi sırasında da MRONJ olguları bildirilmiş, özellikle eş zamanlı antirezorptif tedavi alan hastalar literatürde dikkat çekmiştir **(**Ramírez et al., 2015; Ruggiero et al., 2022).Benzer şekilde sorafenib ve diğer bazı tirozin kinaz inhibitörleriyle ilişkili olgular da rapor edilmiştir. Bununla birlikte bu ajanlarla MRONJ arasındaki ilişkinin kanıt gücü tüm ilaçlarda aynı değildir. Dolayısıyla antianjiyojenik veya hedefe yönelik tedavi alan bir hastada çene osteonekrozu gelişmesi, her ajan için bifosfonat veya denosumabla aynı düzeyde nedensel ilişki bulunduğu şeklinde yorumlanmamalıdır **(**Ruggiero et al., 2022).

3.4. Diğer Hedefe Yönelik ve İmmünomodülatör Ajanlar

Kanser tedavisindeki gelişmelerle birlikte çok sayıda yeni hedefe yönelik ajan klinik kullanıma girmiş ve bunların bir kısmıyla ilişkili çene osteonekrozu olguları bildirilmiştir. AAOMS 2022 güncellemesinde özellikle bazı tirozin kinaz inhibitörleri, monoklonal antikorlar, mTOR inhibitörleri ve immünomodülatör ajanlarla ilişkili olgu bildirimlerine dikkat çekilmektedir **(**Ruggiero et al., 2022).

Everolimus, mammalian target of rapamycin (mTOR) sinyal yolunu inhibe eden bir ajandır ve çeşitli malignitelerin tedavisinde kullanılmaktadır. Temsirolimus da aynı yol üzerinden etki gösteren bir mTOR inhibitörüdür. Bu ajanlarla ilişkili çene osteonekrozu bildirimleri bulunmakla birlikte kanıtlar antirezorptif ilaçlara göre daha sınırlıdır **(**Ruggiero et al., 2022).

Cabozantinib gibi çoklu tirozin kinaz inhibitörleri de MRONJ ile ilişkilendirilen ajanlar arasında bildirilmiştir. Ayrıca immünomodülatör veya hedefe yönelik çeşitli yeni kanser tedavileriyle ilişkili olgu raporlarının artması, hastaların medikal tedavi öyküsünün yalnızca "bifosfonat kullanımı" açısından sorgulanmasının artık yeterli olmadığını göstermektedir **(**Ruggiero et al., 2022).

Bu noktada önemli olan, olgu bildirimi düzeyindeki farmakovijilans sinyalleri ile güçlü epidemiyolojik ilişki gösterilmiş ilaçları birbirinden ayırmaktır. MRONJ ile en iyi tanımlanmış ve en güçlü ilişkiye sahip ilaç grupları halen bifosfonatlar ve denosumabdır (Ruggiero et al., 2022).

3.5. Romosozumab

Romosozumab, osteoporoz tedavisinde kullanılan ve sklerostini hedefleyen humanize monoklonal antikor yapısında bir ajandır. Sklerostin inhibisyonu Wnt sinyalizasyonunu artırarak kemik formasyonunu uyarırken aynı zamanda kemik rezorpsiyonunu azaltır. Bu nedenle klasik antirezorptiflerden farklı olarak çift yönlü bir kemik metabolizması etkisine sahiptir (Cosman et al., 2016).

Romosozumab kullanımı sırasında nadir çene osteonekrozu olguları bildirilmiş ve ürün güvenlilik verilerinde osteonekroz olası advers etkiler arasında yer almıştır (Cosman et al., 2016). Bununla birlikte romosozumab ile MRONJ arasındaki ilişkinin büyüklüğünü değerlendiren klinik veri, bifosfonatlar

ve denosumaba kıyasla çok daha sınırlıdır. Bu nedenle romosozumabın MRONJ açısından konumu değerlendirilirken mevcut kanıtların düzeyi dikkate alınmalıdır.

3.6. İlaç Gruplarının Genel Değerlendirilmesi

MRONJ ile ilişkilendirilen farmakolojik ajanlar mekanizma açısından homojen değildir. Bifosfonatlar kemik mineraline bağlanarak osteoklast fonksiyonlarını doğrudan etkilerken, denosumab RANKL inhibisyonu yoluyla osteoklast oluşumu ve aktivasyonunu baskılar. Antianjiyojenik ve hedefe yönelik kanser tedavileri ise farklı moleküler yolakları etkiler.

Bu nedenle MRONJ ile ilişkilendirilen bütün ilaçların aynı farmakolojik özelliklere, aynı kanıt düzeyine veya aynı klinik öneme sahip olduğu düşünülmemelidir**.** Hastalıkla en güçlü ve en iyi belgelenmiş ilişki antirezorptif ajanlar, özellikle bifosfonatlar ve denosumab için bulunmaktadır **(**Ruggiero et al., 2022).

İlaç	Grup	Başlıca klinik kullanım
Alendronat	Nitrojen içeren	Osteoporoz
Risedronat	Nitrojen içeren	Osteoporoz
Ibandronat	Nitrojen içeren	Osteoporoz
Pamidronat	Nitrojen içeren	Malignite ilişkili kemik hastalıkları, hiperkalsemi
Zoledronik asit	Nitrojen içeren	Osteoporoz, multipl miyelom, kemik metastazları, malign hiperkalsemi
Etidronat	Nitrojen içermeyen	Kemik metabolizması hastalıkları
Klodronat	Nitrojen içermeyen	Kemik rezorpsiyonunun baskılanması

Tablo 2 :En sık kullanılan bifosfonat grubu ilaçlar

İlaç grubu	Etken madde	Ticari isim örneği	Başlıca kullanım alanı
Bisfosfonat – oral	Alendronat	Fosamax®	Osteoporoz, osteopeni
	Risedronat	Actonel®	Osteoporoz
	İbandronat	Boniva®	Osteoporoz
Bisfosfonat – IV	Zoledronik asit	Reclast® / Zometa®	Osteoporoz; kemik metastazları, multipl miyelom
	Pamidronat	Aredia®	Kemik metastazları, multipl miyelom, maligniteye bağlı hiperkalsemi
RANKL inhibitörü	Denosumab	Prolia®	Osteoporoz

	Denosumab	Xgeva®	Kemik metastazları, dev hücreli kemik tümörü
Sklerostin inhibitörü	Romosozumab	Evenity®	Osteoporoz / yüksek kırık riski
Anti-VEGF	Bevacizumab	Avastin®	Çeşitli maligniteler
VEGF inhibitörü / füzyon proteini	Aflibercept	Zaltrap®	Çeşitli maligniteler
Tirozin kinaz inhibitörü	Sunitinib	Sutent®	Renal hücreli karsinom, GIST vb.
mTOR inhibitörü	Everolimus	Afinitor®	Çeşitli maligniteler
Radyofarmasötik	Radium-223	Xofigo®	Kemik metastazlı prostat kanseri
SERM	Raloksifen	Evista®	Osteoporoz
İmmünsupresif	Metotreksat	—	Otoimmün/inflamatuvar hastalıklar, bazı maligniteler
Kortikosteroid	Prednizolon vb.	—	Çok çeşitli inflamatuvar/immünolojik hastalıklar

Tablo 3:MRONJ ile ilişkilendirilen ilaçlar

4. MRONJ EPİDEMİYOLOJİSİ

MRONJ nadir görülen bir komplikasyon olmakla birlikte, bildirilen insidans ve prevalans değerleri çalışmalar arasında geniş farklılık göstermektedir. Bu değişkenlik; araştırılan hasta popülasyonu, tedavi endikasyonu, kullanılan farmakolojik ajan, doz rejimi, tedavi süresi, takip süresi ve MRONJ için kullanılan tanı kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır **(Ruggiero et al., 2022)**. Bu nedenle epidemiyolojik veriler değerlendirilirken özellikle osteoporoz nedeniyle düşük doz antirezorptif tedavi alan hastalar ile malignite nedeniyle yüksek doz tedavi alan hastaların birbirinden ayrılması gerekmektedir.

Genel olarak mevcut veriler, osteoporoz tedavisi sırasında MRONJ'nin oldukça nadir olduğunu; buna karşılık malignite nedeniyle yüksek doz ve daha sık antirezorptif tedavi uygulanan hastalarda görülme sıklığının belirgin olarak arttığını göstermektedir **(Ruggiero et al., 2022; Zhang et al., 2024)**.

4.1. Osteoporoz Hastalarında MRONJ

Osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorptif ajanların dozları ve uygulama sıklıkları, maligniteye bağlı kemik hastalıklarında kullanılan rejimlerden daha

düşüktür. Bu nedenle osteoporoz popülasyonunda MRONJ görülme sıklığı genel olarak oldukça düşüktür.

AAOMS 2022 verilerine göre osteoporoz nedeniyle bifosfonat kullanan hastalarda MRONJ riski yaklaşık %0,02–0,05 düzeyindedir (Ruggiero et al., 2022). Oral bifosfonat kullanan hastalarda risk yaklaşık %0,05'e kadar, intravenöz zoledronik asit kullanılan osteoporoz hastalarında ise yaklaşık %0,02'ye kadar bildirilmiştir **(**Ruggiero et al., 2022).

Bu oranlar klinik açıdan önemlidir; çünkü osteoporoz nedeniyle bifosfonat kullanımı toplumda oldukça yaygın olmasına rağmen MRONJ gelişen hasta oranı son derece düşüktür. Dolayısıyla yalnızca osteoporoz nedeniyle antirezorptif ilaç kullanıyor olmak, MRONJ gelişeceği anlamına gelmemektedir.

Denosumab açısından bildirilen oranlar bir miktar farklıdır. AAOMS 2022, osteoporoz nedeniyle denosumab kullanan hastalarda MRONJ riskinin yaklaşık %0,04–0,3 arasında değişebildiğini bildirmiştir **(**Ruggiero et al., 2022). Uzun dönem denosumab verileri açısından önemli çalışmalardan biri olan FREEDOM uzatma çalışmasında, yaklaşık 10 yıllık izlem sürecinde 4.550 hasta arasında 13 osteonekroz olgusu bildirilmiş ve kümülatif oran yaklaşık %0,3 olarak hesaplanmıştır **(**Bone et al., 2017).

Bu bulgular osteoporoz popülasyonunda mutlak MRONJ riskinin düşük olduğunu göstermekle birlikte, farklı antirezorptif ajanların epidemiyolojik profillerinin tamamen aynı olmadığını düşündürmektedir.

4.2. Malignite Nedeniyle Antirezorptif Tedavi Alan Hastalarda MRONJ

MRONJ epidemiyolojisindeki en belirgin farklılık, malignite nedeniyle yüksek doz antirezorptif tedavi alan hastalarda görülmektedir. Multipl miyelom veya solid tümörlerin kemik metastazları nedeniyle zoledronik asit ya da denosumab kullanılan hastalarda MRONJ görülme sıklığı osteoporoz hastalarına kıyasla belirgin olarak yüksektir **(**Ruggiero et al., 2022; Zhang et al., 2024).Bu konuda geniş hasta popülasyonlarını değerlendiren sistematik derleme ve meta-analizler önemli bilgiler sağlamaktadır.

Zhang ve arkadaşlarının 2024 yılında yayımlanan sistematik derleme ve meta-analizinde, 23 randomize kontrollü çalışmadan toplam 42.003 kanser hastası değerlendirilmiştir. Denosumab veya bifosfonat kullanan bu popülasyonda genel çene osteonekrozu insidansı **%2,08** olarak hesaplanmıştır **(**Zhang et al., 2024). Ayrıca denosumab kullanan hastalarda ONJ görülme riskinin bifosfonat kullananlara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Zhang et al., 2024).

Bu veriler, onkolojik dozlarda kullanılan antirezorptif tedavilerde MRONJ'nin artık yalnızca teorik veya son derece nadir bir advers olay olarak değerlendirilmemesi gerektiğini göstermektedir.

4.3. Zoledronik Asit ve Denosumabın Karşılaştırılması

Onkoloji hastalarında MRONJ açısından en fazla karşılaştırılan iki ajan zoledronik asit ve denosumabdır.

Limones ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta-analizinde çeşitli maligniteleri bulunan toplam 13.857 hasta değerlendirilmiş ve MRONJ insidansının tedavi süresi uzadıkça arttığı gösterilmiştir **(Limones et al., 2020)**.

Denosumab kullanan kanser hastalarında MRONJ insidansı:

- 1 yıllık kullanım sonrasında **%0,5–2,1**,
- 2 yıllık kullanım sonrasında **%1,1–3,0**,
- 3 yıllık kullanım sonrasında **%1,3–3,2**

arasında bildirilmiştir **(Limones et al., 2020)**.

Zoledronik asit kullanan kanser hastalarında ise oranlar:

- 1 yılda **%0,4–1,6**,
- 2 yılda **%0,8–2,1**,
- 3 yılda **%1,0–2,3**

olarak bulunmuştur **(Limones et al., 2020)**.

Aynı meta-analizde denosumab kullanan hastalarda MRONJ gelişme riskinin zoledronik asit kullananlara kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir **(Limones et al., 2020)**. Ancak bu farkın yorumlanmasında hasta popülasyonu, malignite tipi, takip süresi ve kümülatif ilaç maruziyeti gibi değişkenlerin dikkate alınması gerekmektedir.

Benzer şekilde dört randomize kontrollü çalışma ve **7.201 hastayı** değerlendiren başka bir meta-analizde denosumab grubunda çene osteonekrozu riskinin zoledronik asit grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir **(Jiang et al., 2021)**.

Dolayısıyla mevcut toplu kanıtlar, özellikle **onkolojik dozlarda** denosumab kullanımında MRONJ insidansının zoledronik aside kıyasla bir miktar daha yüksek olabileceğini desteklemektedir **(Jiang et al., 2021; Limones et al., 2020; Zhang et al., 2024)**. Bununla birlikte her iki ajanla ilişkili mutlak riskin tedavi süresiyle birlikte arttığı dikkate alınmalıdır.

4.4. Tedavi Endikasyonunun Epidemiyolojik Önemi

MRONJ epidemiyolojisini değerlendirirken yalnızca ilaç adının belirtilmesi yeterli değildir. Aynı farmakolojik ajan farklı hastalıklarda farklı doz ve uygulama aralıklarında kullanılabildiğinden, tedavi endikasyonu epidemiyolojik verilerin yorumlanmasında temel değişkenlerden biridir.

Bu durum özellikle zoledronik asit ve denosumab için belirgindir. Osteoporoz amacıyla kullanılan rejimlerde MRONJ oranları genel olarak **%1'in oldukça**

altında seyrederken, malignite nedeniyle yüksek doz tedavi alan popülasyonlarda oranlar yüzde birkaç düzeyine ulaşabilmektedir **(Limones et al., 2020; Ruggiero et al., 2022; Zhang et al., 2024)**.

Bu nedenle bilimsel çalışmalarda veya klinik değerlendirmede yalnızca "denosumab ilişkili MRONJ" ya da "zoledronat ilişkili MRONJ" ifadelerinin kullanılması yeterli olmayabilir. Hastanın ilacı osteoporoz için mi yoksa malignite ilişkili kemik hastalığı için mi aldığı belirtilmelidir.

4.5. Tedavi Süresi ve Kümülatif İnsidans

Epidemiyolojik çalışmaların ortak bulgularından biri, MRONJ görülme sıklığının takip ve tedavi süresi uzadıkça artmasıdır. Özellikle onkoloji hastalarında yapılan uzun dönem değerlendirmeler, ilk yıllarda düşük olan kümülatif insidansın devam eden antirezorptif maruziyetle yükseldiğini göstermektedir **(Limones et al., 2020)**.

Limones ve arkadaşlarının verilerinde hem denosumab hem de zoledronik asit gruplarında 1., 2. ve 3. yıllar arasında progresif insidans artışı görülmesi bu durumu açık biçimde ortaya koymaktadır **(Limones et al., 2020)**.

Bununla birlikte bu ilişkinin biyolojik ve klinik nedenleri bu bölümün kapsamı dışında tutulmalıdır. Tedavi süresi ve kümülatif maruziyetin bireysel MRONJ riskine etkisi, ilerleyen bölümde risk faktörleri kapsamında ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

4.6. Epidemiyolojik Verilerin Yorumlanmasındaki Güçlükler

MRONJ için literatürde bildirilen oranların birbirinden farklı olması yalnızca gerçek popülasyon farklılıklarından kaynaklanmamaktadır. Çalışmalar arasında;

tanı kriterlerinin farklı olması, retrospektif ve prospektif tasarımların birlikte bulunması, takip sürelerinin değişkenliği, hastaların dental durumlarının farklı olması ve MRONJ'nin bazı çalışmalarda primer sonuç yerine advers olay olarak kaydedilmesi gibi metodolojik farklılıklar bulunmaktadır **(**Limones et al., 2020; Ruggiero et al., 2022; Zhang et al., 2024).

Bu nedenle tek bir yüzde değerinin **"**MRONJ'nin kesin görülme sıklığı" olarak kabul edilmesi uygun değildir. Epidemiyolojik veriler hasta popülasyonu ve tedavi endikasyonu belirtilerek yorumlanmalıdır.

5. MRONJ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

MRONJ gelişimi tek bir faktörle açıklanamamakta; farmakolojik, lokal/dental ve hastaya bağlı sistemik faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle risk değerlendirmesinde yalnızca antirezorptif ilaç kullanımının varlığı değil, tedavinin özellikleri ve hastanın oral ve sistemik durumu birlikte değerlendirilmelidir (Ruggiero et al., 2022)**.**

5.1. İlaç ve Tedaviyle İlişkili Faktörler

MRONJ açısından kullanılan ajanın türü ve potensi, tedavi endikasyonu, doz yoğunluğu, uygulama yolu, tedavi süresi ve kümülatif maruziyet önem

taşımaktadır **(Ruggiero et al., 2022)**. Özellikle malignite nedeniyle yüksek doz ve sık aralıklarla antirezorptif tedavi alan hastalar, osteoporoz nedeniyle standart doz tedavi alan hastalardan farklı bir risk profiline sahiptir. Tedavi süresinin ve kümülatif maruziyetin artması da özellikle onkolojik tedavi alan hastalarda MRONJ gelişimiyle ilişkilendirilmiştir **(Limones et al., 2020; Ruggiero et al., 2022)**.

Onkoloji hastalarında antirezorptif tedavilere kemoterapi, kortikosteroidler, antianjiyojenik veya diğer hedefe yönelik tedavilerin eşlik edebilmesi de toplam risk değerlendirmesinde dikkate alınmalıdır **(Ruggiero et al., 2022)**. Bununla birlikte bu ajanların bağımsız katkısına ilişkin kanıt düzeyi aynı değildir.

5.2. Lokal ve Dental Faktörler

Dentoalveoler cerrahi girişimler, periodontal ve periapikal hastalıklar, odontojenik enfeksiyonlar, kötü ağız hijyeni ve proteze bağlı kronik mukozal travma MRONJ ile ilişkilendirilen başlıca lokal faktörlerdir **(Ruggiero et al., 2022)**.

Diş çekimi, MRONJ gelişiminden önce en sık bildirilen dental olaylardan biridir. Bununla birlikte güncel yaklaşımda çekimin kendisi ile çekime neden olan periodontal veya periapikal enfeksiyonun etkisinin birbirinden ayrılması gerektiği vurgulanmaktadır **(Salzano et al., 2026)**. Bu nedenle MRONJ riski bulunan hastalarda aktif odontojenik enfeksiyonun yalnızca çekimden kaçınmak amacıyla tedavisiz bırakılması uygun bir yaklaşım olarak değerlendirilmemelidir. Bu konu dentoalveoler cerrahi ve korunma bölümünde ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Periodontal ve periapikal enfeksiyonların da MRONJ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mota et al., 2026; Ruggiero et al., 2022)**.** Bu bulgular, lokal inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların MRONJ risk değerlendirmesinde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Anatomik olarak MRONJ mandibulada maksillaya göre daha sık görülmektedir **(**Ruggiero et al., 2022)**. Ayrıca ince mukozayla örtülü belirgin kemik çıkıntıları ve hareketli protezlerin kronik** travmasına maruz kalan alanlar lokal risk açısından önem taşıyabilir.

5.3. Sistemik ve Hastaya Bağlı Faktörler

İleri yaş, malignite, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, immün sistemi etkileyen durumlar ve eş zamanlı sistemik tedaviler MRONJ ile ilişkilendirilen hasta faktörleri arasındadır (Ruggiero et al., 2022). Ancak bu faktörlerin bağımsız etkilerine ilişkin kanıtlar her zaman tutarlı değildir. Bu nedenle tek başlarına belirleyici olarak değil, hastanın toplam risk profilini değiştiren faktörler olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak MRONJ açısından klinik risk değerlendirmesi; tedavinin özellikleri, lokal dental hastalıklar ve hastaya ait sistemik faktörlerin birlikte değerlendirilmesine dayanmalıdır. Özellikle uzun süreli veya yüksek doz antirezorptif tedavinin aktif odontojenik enfeksiyon ve dentoalveoler girişim

gereksinimiyle bir arada bulunması klinik açıdan önem taşımaktadır (Limones et al., 2020; Ruggiero et al., 2022; Salzano et al., 2026)**.**

6. MRONJ PATOFİZYOLOJİSİ

MRONJ'nin patofizyolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, günümüzde hastalığın tek bir mekanizmaya bağlı olmadığı kabul edilmektedir. Başlangıçta temel mekanizma antirezorptif ilaçlara bağlı osteoklast inhibisyonu ve kemik dönüşümünün baskılanması olarak değerlendirilirken; güncel veriler bozulmuş kemik remodelasyonu, lokal enfeksiyon ve inflamasyon, immün yanıt değişiklikleri, anjiyogenez bozukluğu ve yumuşak doku hasarının birlikte rol oynadığı multifaktöriyel bir modeli desteklemektedir (Jiang et al., 2024; Ruggiero et al., 2022; Tetradis et al., 2023)**.**

6.1. Kemik Remodelasyonunun Baskılanması

Kemik homeostazı, osteoklast aracılı rezorpsiyon ile osteoblast aracılı kemik yapımı arasındaki dengeye bağlıdır. Antirezorptif tedaviler osteoklast fonksiyonunu baskılayarak kemik dönüşümünü azaltır. Bunun sonucunda mikrohasarlı veya canlılığını kaybetmiş kemiğin uzaklaştırılması ve yenilenmesi güçleşebilir (Tetradis et al., 2023)**.**

Bununla birlikte, antirezorptif tedavi alan hastaların yalnızca küçük bir bölümünde MRONJ gelişmesi, kemik remodelasyonunun baskılanmasının tek başına hastalığı açıklamak için yeterli olmadığını göstermektedir **(Tetradis et al., 2023)**.

6.2. Enfeksiyon ve İnflamasyon

Periodontal ve periapikal enfeksiyonların MRONJ patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Normal koşullarda inflamasyondan etkilenen kemik dokusu osteoklastlar aracılığıyla uzaklaştırılırken, antirezorptif tedavi altında bu fizyolojik yanıt bozulabilir. Persistan inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinler osteosit hasarını artırarak nekrotik kemiğin oluşumuna ve devamlılığına katkıda bulunabilir **(**Jiang et al., 2024; Tetradis et al., 2023)**.**

Bu nedenle güncel yaklaşımda enfeksiyon yalnızca ekspoze nekrotik kemiğin sekonder komplikasyonu olarak değil, bazı olgularda hastalığın başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunan bir faktör olarak değerlendirilmektedir **(Tetradis et al., 2023)**.

6.3. İmmün, Vasküler ve Yumuşak Doku Faktörleri

Antirezorptif tedaviler ve eşlik eden sistemik tedaviler lokal immün yanıtı etkileyerek inflamasyonun çözülmesini ve yara iyileşmesini bozabilir. Bunun yanında anjiyogenezin baskılanması, doku perfüzyonu ve rejenerasyon kapasitesinin azalmasına katkıda bulunabilir **(Jiang et al., 2024; Tetradis et al., 2023)**.

Oral mukozanın bütünlüğünün bozulması ise alttaki kemiğin oral mikroflora ve mekanik travmaya maruz kalmasını kolaylaştırarak lokal doku hasarını

artırabilir. Ancak bu mekanizmaların hiçbiri tek başına tüm MRONJ olgularını açıklamamaktadır **(Jiang et al., 2024)**.

6.4. Çene Kemiklerinin Özgün Yatkınlığı

MRONJ'nin karakteristik olarak maksilla ve mandibulada ortaya çıkması, çene kemiklerinin özgün anatomik ve fizyolojik özellikleriyle ilişkilendirilmektedir. Alveoler kemiğin yüksek remodelasyon aktivitesi, dişler aracılığıyla oral mikroflora ile yakın ilişkisi, periodontal ve periapikal enfeksiyonların kemiğe doğrudan ulaşabilmesi ve dentoalveoler bölgenin sürekli mekanik yüke maruz kalması bu yatkınlığa katkıda bulunmaktadır **(Jiang et al., 2024; Tetradis et al., 2023)**.

Sonuç olarak güncel patofizyolojik modelde MRONJ; baskılanmış kemik remodelasyonu + lokal enfeksiyon/inflamasyon + immün ve vasküler değişiklikler + yumuşak doku hasarı + çene kemiklerine özgü lokal faktörlerin birbirleriyle etkileşimi sonucunda gelişen multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir **(**Jiang et al., 2024; Tetradis et al., 2023)**.**

7. KLİNİK VE RADYOGRAFİK BULGULAR

MRONJ'nin klinik görünümü hastalığın yaygınlığına ve eşlik eden inflamasyon/enfeksiyona bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. En karakteristik bulgu, maksillofasiyal bölgede iyileşmeyen ekspoze nekrotik kemik veya kemiğe ulaşan intraoral ya da ekstraoral fistüldür (Ruggiero et al., 2022). Bununla birlikte kemik ekspozisyonu bulunmayan hastalarda da ağrı ve çeşitli radyografik değişiklikler görülebilir.

7.1. Klinik Bulgular

MRONJ asemptomatik seyredebilmekle birlikte hastalarda ağrı, lokal şişlik, eritem, pürülan drenaj, kötü tat veya koku, dişlerde mobilite ve iyileşmeyen çekim soketleri görülebilir **(**Ruggiero et al., 2014; Ruggiero et al., 2022). Hastalık ilerledikçe nekrotik kemiğin sekestrasyonu ile intraoral veya ekstraoral fistül gelişebilir.

Daha ileri kemik tutulumunda inferior alveoler sinirin etkilenmesine bağlı parestezi veya anestezi, patolojik mandibula kırığı ve maksiller lezyonlarda oroantral ya da oronazal iletişim gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Ruggiero et al., 2022). Ancak bu bulguların hastalığın evreleriyle ilişkisi, evreleme bölümünde ayrıca ele alınacaktır.

7.2. Radyografik Bulgular

MRONJ'de radyografik değişiklikler klinik kemik ekspozisyonundan önce ortaya çıkabileceği gibi, klinik olarak belirgin hastalık varlığında da lezyonun gerçek sınırlarının değerlendirilmesine yardımcı olabilir **(**Ruggiero et al., 2022).

Panoramik radyografilerde ve üç boyutlu görüntülemelerde;

- alveoler kemikte skleroz,
- lamina durada kalınlaşma,

- periodontal ligament aralığında genişleme,
- persistan çekim soketi,
- osteoliz,
- kortikal düzensizlik veya destrüksiyon,
- sekestr oluşumu

gibi değişiklikler izlenebilir (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2025).

Bununla birlikte bu bulguların hiçbiri tek başına MRONJ için patognomonik değildir. Özellikle erken dönemde görülen sklerotik veya periodontal değişiklikler odontojenik enfeksiyonlar ve diğer kemik hastalıklarıyla benzerlik gösterebilir. Bu nedenle radyografik bulgular ilaç öyküsü ve klinik değerlendirmeyle birlikte yorumlanmalıdır (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2025).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT/CBCT), nekrotik kemiğin yaygınlığını, sekestrları ve kortikal değişiklikleri iki boyutlu görüntülemeye göre daha ayrıntılı gösterebilir. MRI ve nükleer tıp yöntemleri de seçilmiş olgularda kemik iliği ve metabolik değişikliklerin değerlendirilmesine katkı sağlayabilir (Yarom et al., 2025).

8. MRONJ TANISI

MRONJ tanısı esas olarak ilaç öyküsü, klinik muayene ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirilmesine dayanır. AAOMS 2022 kriterlerine göre MRONJ tanısı için aşağıdaki üç koşulun birlikte bulunması gerekir (Ruggiero et al., 2022):

1. Hastanın güncel veya geçmişte **antirezorptif tedavi** almış olması veya tek başına ya da antirezorptiflerle birlikte immün modülatör veya antianjiyojenik ilaç kullanmış olması,

2. Maksillofasiyal bölgede sekiz haftadan uzun süredir devam eden ekspoze kemik veya intraoral/ekstraoral fistül aracılığıyla sondalanabilen kemik bulunması,

3. Çenelerde radyoterapi öyküsü veya metastatik hastalık bulunmaması (Ruggiero et al., 2022).

Bu kriterlerdeki sekiz haftalık süre, geçici iyileşme bozuklukları ile persistan osteonekrozun ayrımına yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadır. Bununla birlikte klinik olarak güçlü MRONJ şüphesi bulunan hastalarda tanısal değerlendirmenin yalnızca bu sürenin tamamlanmasını beklemeye indirgenmemesi gerekir.

MRONJ tanısında histopatolojik inceleme rutin olarak zorunlu değildir. Biyopsi özellikle malignite veya metastatik kemik hastalığının ayırıcı tanıda bulunduğu olgularda önem kazanır **(**Ruggiero et al., 2022**)**. Tanı sırasında osteoradyonekroz, kronik osteomiyelit, periapikal ve periodontal inflamatuvar

hastalıklar, fibro-osseöz lezyonlar ve malign kemik tutulumu gibi benzer klinik veya radyografik görünüm oluşturabilecek durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu nedenle MRONJ tanısı tek bir radyografik bulguya veya yalnızca kemik ekspozisyonuna dayandırılmamalı; medikal öykü, klinik bulgular ve görüntüleme birlikte değerlendirilmelidir (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2025).

9. MRONJ EVRELEMESİ

MRONJ'nin klinik şiddetinin standardize edilmesi, hastaların izlenmesi ve çalışmalar arasında karşılaştırılabilirlik sağlanması amacıyla AAOMS tarafından geliştirilen evreleme sistemi kullanılmaktadır. İlk kez 2009 yılında oluşturulan ve 2014 yılında revize edilen sistem, 2022 AAOMS pozisyon bildirisinde değişiklik yapılmadan korunmuştur (Ruggiero et al., 2022). Sistem; risk altındaki hastalar, Evre 0, Evre 1, Evre 2 ve Evre 3 olmak üzere beş klinik kategoriden oluşmaktadır.

9.1. Risk Altındaki Hastalar

Antirezorptif tedavi öyküsü bulunan ancak klinik olarak nekrotik kemik bulgusu göstermeyen asemptomatik hastalar bu grupta değerlendirilir (Ruggiero et al., 2022). Bu kategori MRONJ tanısını ifade etmez; hastalığın gelişme potansiyeli bulunan hasta grubunu tanımlar.

9.2. Evre 0 – Non-ekspoze Kemik Varyantı

Evre 0'da klinik olarak ekspoze nekrotik kemik bulunmaz; ancak MRONJ ile ilişkili olabilecek nonspesifik semptomlar, klinik veya radyografik değişiklikler görülebilir **(**Ruggiero et al., 2022**)**. Açıklanamayan odontalji veya künt çene ağrısı, nörosensöriyel değişiklikler, periodontal hastalıkla açıklanamayan diş mobilitesi ve intraoral veya ekstraoral şişlik bu bulgular arasındadır.

Radyografik olarak açıklanamayan alveoler kemik kaybı, persistan çekim soketi, trabeküler yapıda değişiklikler, osteoskleroz ve periodontal ligament/lamina dura değişiklikleri görülebilir **(**Ruggiero et al., 2022**)**. Bu bulguların spesifik olmaması nedeniyle Evre 0'ın değerlendirilmesinde ayırıcı tanı özellikle önemlidir. AAOMS, ekspoze kemik gelişmeden önce ortaya çıkabilen hastalık spektrumunu temsil etmesi nedeniyle Evre 0 kategorisini 2022 sınıflamasında korumuştur.

9.3. Evre 1

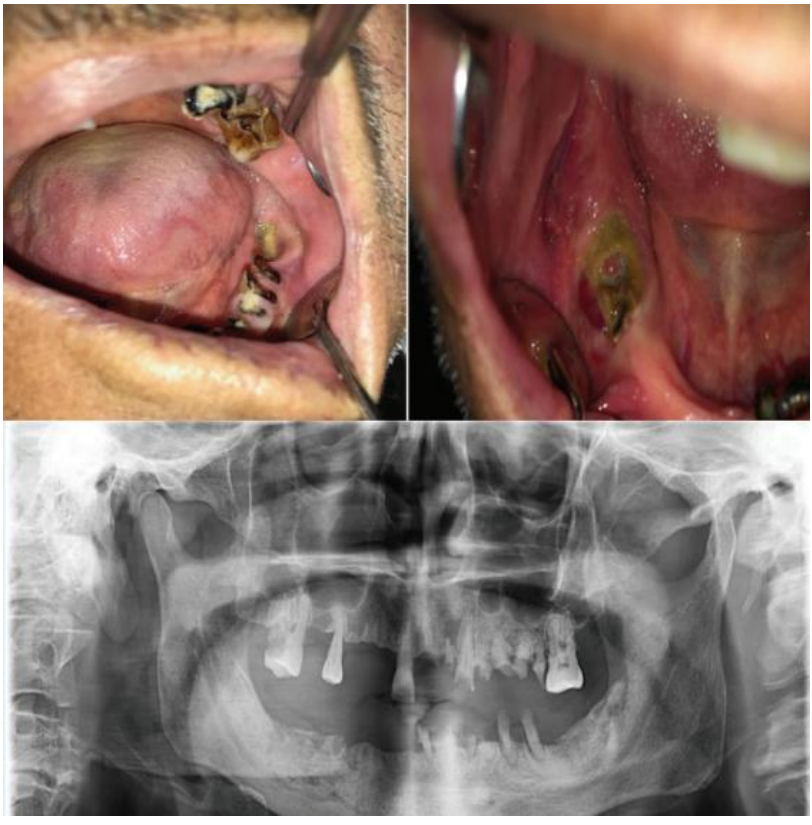
Evre 1; ekspoze ve nekrotik kemik veya kemiğe sondalanabilen fistülün bulunduğu, ancak hastanın asemptomatik olduğu ve klinik enfeksiyon/inflamasyon bulgularının bulunmadığı olguları kapsar (Ruggiero et al., 2022). Radyografik değişiklikler mevcut olabilir ancak genellikle alveoler kemik bölgesiyle sınırlıdır.



Resim 1: Mandibulada evre 1 MRONJ a)Ağız içi görüntüsü b)Radyografik görüntüsü (Öztürk & Saruhan, 2019)

9.4. Evre 2

Evre 2'de ekspoze nekrotik kemik veya kemiğe sondalanabilen fistüle enfeksiyon/inflamasyon bulguları eşlik eder. Hastalar semptomatiktir; ağrı, çevre yumuşak dokularda inflamasyon ve bazı olgularda pürülan drenaj görülebilir (Ruggiero et al., 2022).



Resim 2: a) Aynı hastada sol mandibular bölgede evre 1 MRONJ ağız içi görüntüsü. b) Sağ mandibular bölgede evre 2 MRONJ ağız içi görüntüsü. c) Evre 1 ve evre 2 MRONJ radyografi k görüntüleri (Öztürk & Saruhan, 2019)

9.5. Evre 3

Evre 3, hastalığın daha ileri anatomik yayılım gösterdiği formdur. Ekspoze nekrotik kemik veya kemiğe sondalanabilen fistül ve enfeksiyon bulgularına ek olarak aşağıdaki özelliklerden en az biri bulunur **(**Ruggiero et al., 2022):

- Nekrozun alveoler kemiğin ötesine; mandibulada inferior kenar veya ramusa, maksillada maksiller sinüs veya zigomatik kemiğe uzanması,
- patolojik kırık,
- ekstraoral fistül,
- oroantral veya oronazal iletişim,
- osteolizin mandibulanın inferior sınırına veya maksiller sinüs tabanına kadar ilerlemesi.



Resim 3: a) Aynı hastada maksillada evre 2 MRONJ ağız içi görüntüsü. b)Mandibulada evre 3 MRONJ ağız içi görüntüsü (Öztürk & Saruhan, 2019)

Kategori	Temel özellik
Risk altında(At Risk)	Nekrotik kemik yok; antirezorptif tedavi öyküsü mevcut
Evre 0	Ekspoze kemik yok; nonspesifik klinik/radyografik bulgular
Evre 1	Ekspoze nekrotik kemik/fistül; asemptomatik, enfeksiyon yok
Evre 2	Ekspoze nekrotik kemik/fistül + semptomatik enfeksiyon/inflamasyon
Evre 3	Evre 2 bulguları + alveoler kemiğin ötesine yayılım ve/veya ileri komplikasyon

Tablo 4: Evreleme Sistemi

10. MRONJ'NİN ÖNLENMESİ VE DENTAL YÖNETİM

MRONJ'de koruyucu yaklaşımın temel amacı, özellikle yüksek riskli hastalarda aktif odontojenik enfeksiyonları kontrol etmek, ileride invaziv dental işlem gereksinimini azaltmak ve ağız sağlığını tedavi süresince sürdürülebilir hâle getirmektir. Antirezorptif tedavi öncesinde uygulanan sistematik dental değerlendirme ve koruyucu dental programların MRONJ görülme sıklığını azaltabileceğine ilişkin klinik kanıtlar bulunmaktadır **(**Ottewell et al., 2018; Yarom et al., 2025**).**

10.1. Antirezorptif Tedavi Öncesi Dental Değerlendirme

Özellikle malignite nedeniyle yüksek doz kemik modifiye edici tedavi başlanması planlanan hastalarda, sistemik tedavi öncesinde kapsamlı dental, periodontal ve radyografik değerlendirme yapılması önerilmektedir (Yarom et al., 2019**).** Aktif periodontal veya periapikal enfeksiyonlar, restorasyonu mümkün olmayan dişler, kök kalıntıları, uyumsuz protezler ve ilerleyen dönemde cerrahi tedavi gerektirme olasılığı yüksek dental patolojiler belirlenmelidir.

Prognozu kötü ve korunması mümkün olmayan dişlerin çekimi gerekiyorsa, mümkün olduğunda antirezorptif tedavi başlamadan önce gerçekleştirilmesi ve kemik üzerinde yeterli mukozal örtünün oluşmasına izin verilmesi önerilir (Yarom et al., 2019**).** Bununla birlikte onkolojik tedavinin geciktirilmesinin hastaya oluşturacağı risk daha yüksekse, dental işlemler ile medikal tedavinin zamanlaması multidisipliner olarak değerlendirilmelidir.

Bu yaklaşımın klinik karşılığı önemlidir. Ottewell ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta-analizinde, antirezorptif tedavi öncesinde dental muayene ve gerekli dental tedavileri içeren koruyucu programların uygulandığı kanser hastalarında MRONJ insidansının kontrol gruplarına göre %77,3 daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte çalışmaların heterojenliği ve bias riski nedeniyle kanıt kalitesi düşük olarak değerlendirilmiştir (Ottewell et al., 2018)**.**

10.2. Tedavi Sırasında Ağız Sağlığının Korunması

Antirezorptif tedavi başladıktan sonra düzenli dental takip, iyi oral hijyen ve periodontal/periapikal enfeksiyonların erken tedavisi önem taşımaktadır (Ottewell et al., 2018; Yarom et al., 2019**).** Hastalar kemik ekspozisyonu, iyileşmeyen yara, açıklanamayan ağrı, şişlik veya fistül gibi olası MRONJ belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Hareketli protezlerin uyumu kontrol edilmeli ve özellikle kemik çıkıntıları üzerinde kronik mukozal travmaya neden olan alanlar düzeltilmelidir. Ayrıca kötü oral hijyen, kontrolsüz diyabet ve sigara kullanımı gibi değiştirilebilir faktörler mümkün olduğunca kontrol altına alınmalıdır **(**Yarom et al., 2019**).**

Buradaki temel prensip, antirezorptif tedavi alan hastalarda dental tedaviden kaçınmak değil, oral hastalıkları mümkün olduğunca erken ve kontrollü biçimde yönetmektir.

10.3. Dentoalveoler Cerrahi Gerektiğinde

Aktif antirezorptif tedavi sırasında invaziv dental işlem gereksinimi ortaya çıktığında hastanın tedavi endikasyonu ve bireysel risk profili dikkate alınmalıdır. Özellikle onkolojik dozda kemik modifiye edici ajan kullanan hastalarda elektif dentoalveoler cerrahiden mümkün olduğunca kaçınılması önerilmektedir (Yarom et al., 2019)**.**

Bununla birlikte medikal olarak gerekli bir çekim veya cerrahi işlemin yalnızca MRONJ korkusu nedeniyle ertelenmesi her zaman uygun değildir. Cerrahi girişim gerçekleştirildiğinde hasta mukozal iyileşme sağlanıncaya kadar yakından takip edilmelidir. MASCC/ISOO/ASCO, dentoalveoler cerrahi sonrasında tam mukozal örtü sağlanana kadar düzenli klinik takip önermektedir (Yarom et al., 2019)**.**

Benzer şekilde antirezorptif tedavinin geçici olarak kesilmesinin MRONJ riskini azaltıp azaltmadığı halen tartışmalıdır. Güncel sistematik derlemeler de bu konuda kesin bir yarar göstermemektedir.

10.4. Multidisipliner Yaklaşım ve Hasta Eğitimi

MRONJ'nin önlenmesi, diş hekimi veya ağız, diş ve çene cerrahının tek başına yürüteceği bir süreç değildir. Özellikle onkoloji hastalarında dental ekip ile hastanın onkoloğu arasındaki iletişim; gerekli dental işlemlerin zamanlaması ve sistemik tedavinin devamlılığının değerlendirilmesi açısından önemlidir (Yarom et al., 2019)**.**

Hastaya MRONJ riskinin yanı sıra kullanılan antirezorptif tedavinin sistemik yararları da açıklanmalı ve hasta ilacı kendi kararıyla kesmemesi konusunda bilgilendirilmelidir. Düzenli dental kontroller ve sürdürülebilir oral hijyen, yalnızca tedavi başlangıcında değil antirezorptif tedavinin tüm süresi boyunca devam etmelidir.

11. DİŞ ÇEKİMİ, DENTOALVEOLER CERRAHİ VE DENTAL İMPLANTLAR

Antirezorptif tedavi alan hastalarda dentoalveoler cerrahi, MRONJ gelişimi açısından klinik karar vermenin en önemli alanlarından biridir. Geçmişte özellikle diş çekimi osteonekrozun temel tetikleyicilerinden biri olarak değerlendirilmiş olsa da güncel yaklaşım, cerrahi girişimin gerekliliğini hastanın tedavi endikasyonu, ilaç maruziyeti ve lokal dental durumuyla birlikte değerlendirmektedir **(**Liu et al., 2023; Salzano et al., 2026)**.**

11.1. Diş Çekimi ve Dentoalveoler Cerrahi

Antirezorptif tedavi gören hastalarda restorasyonu mümkün olmayan veya aktif enfeksiyon odağı oluşturan dişlerin tedavisiz bırakılması her zaman daha güvenli değildir. Bu nedenle gerekli çekimlerin yalnızca MRONJ gelişme endişesiyle süresiz ertelenmesi yerine, hasta bazında risk–yarar değerlendirmesi yapılmalıdır (Liu et al., 2023; Salzano et al., 2026).

Cerrahi gerektiğinde dokulara mümkün olduğunca az travma uygulanması, keskin kemik kenarlarının düzeltilmesi ve uygun olduğunda gerilimsiz yumuşak doku kapanmasının sağlanması yaygın olarak önerilen cerrahi prensiplerdir (Liu et al., 2023). Bununla birlikte mevcut çalışmalar farklı cerrahi protokoller arasında kesin üstünlük gösterecek düzeyde değildir. 2023 tarihli kanıt haritalama ve meta-analiz çalışmasında primer kapatma ve antibakteriyel profilaksinin desteklenebileceği, ancak mevcut kanıtların genel olarak düşük veya çok düşük kalitede olduğu vurgulanmıştır (Liu et al., 2023).

Antibiyotik kullanımı konusunda da standart bir protokol bulunmamaktadır. 2025 yılında 36 çalışmayı değerlendiren bir derlemede kullanılan antibiyotiklerin türü ve süresinde belirgin heterojenlik saptanmış; yüksek doz antirezorptif kullanan hastalarda antibiyotik kullanımının daha fazla önem taşıyabileceği bildirilmiştir **(Barone et al., 2025)**. Buna karşılık mevcut kanıtlar bütün hastalara uygulanabilecek tek bir antibiyotik rejimi tanımlamak için yeterli değildir.

Dolayısıyla güncel yaklaşımda amaç, gerekli cerrahiden mutlak olarak kaçınmak değil; endikasyonu doğru belirlenmiş işlemi mümkün olan en kontrollü koşullarda gerçekleştirmek ve mukozal iyileşmeyi takip etmektir.

11.2. Dental İmplantlar

Antirezorptif tedavi alan hastalarda implant cerrahisinin güvenliği uzun süredir tartışılmaktadır. Ancak risk, tedavi endikasyonuna göre belirgin biçimde farklı değerlendirilmelidir.

Özellikle osteoporoz nedeniyle standart doz antirezorptif tedavi alan hastalarda, dental implant yerleştirilmesinin mutlak kontrendikasyon olduğuna ilişkin yeterli kanıt bulunmamaktadır. International ONJ Taskforce'un 2025 sistematik derleme ve konsensüsünde, osteoporoz nedeniyle antirezorptif tedavi alan hastalarda implant cerrahisi öncesinde ilacın rutin olarak kesilmesinin gerekli olmadığı yönünde koşullu öneri sunulmuştur; bununla birlikte kanıt kalitesi çok düşüktür (Ali et al., 2025)**.**

Buna karşılık malignite nedeniyle yüksek doz antirezorptif tedavi alan hastalarda elektif implant cerrahisine çok daha temkinli yaklaşılmalıdır. Bu grupta hem bazal MRONJ riskinin daha yüksek olması hem de tedavinin yoğunluğu nedeniyle elektif kemik invaziv işlemler çoğunlukla önerilmemektedir **(**Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019)**.**

11.3. İmplant İlişkili MRONJ ve Peri-implantitis

İmplantlarla MRONJ arasındaki ilişki yalnızca implantın yerleştirildiği cerrahi dönemle sınırlı değildir. Daha önce başarılı biçimde osseointegre olmuş implantların çevresinde, antirezorptif tedavi başladıktan aylar veya yıllar sonra da MRONJ gelişebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle implant ilişkili MRONJ, implant cerrahisiyle tetiklenen erken olgular ile mevcut implant çevresinde daha geç ortaya çıkan olgular açısından değerlendirilmelidir.

Özellikle peri-implantitis, geç dönem implant ilişkili MRONJ açısından dikkat çekmektedir. 2024 tarihli sistematik derlemede peri-implantitis ile ilişkili MRONJ bildirilen 24 çalışma ve 111 hasta değerlendirilmiş; ağrı, kemik ekspozisyonu ve süpürasyon sık görülen klinik özellikler arasında bildirilmiştir (Nisi et al., 2024)**.**

Bu durum, implant tedavisinde yalnızca cerrahi aşamanın değil, uzun dönem peri-implant doku sağlığının korunmasının da MRONJ açısından önemli olduğunu göstermektedir. Antirezorptif tedavi alan implant hastalarında düzenli periodontal/peri-implant kontroller ve inflamatuvar hastalıkların erken tedavisi bu nedenle önem taşımaktadır.

Denosumab kullanan osteoporoz hastalarına özgü 2026 sistematik derlemesi de mevcut çalışmaların heterojen ve örneklem büyüklüklerinin küçük olduğunu; implant zamanlaması, peri-implantitis ve eşlik eden faktörlerin sonuçları etkileyebileceğini göstermiştir (Pereira Santos et al., 2026)**.** Dolayısıyla özellikle denosumab kullanan hastalarda kesin risk tahmini yapmaya yetecek kaliteli prospektif veri henüz bulunmamaktadır.

Klinik durum	Genel yaklaşım
Osteoporoz + gerekli diş çekimi	Kontrendike değildir; kontrollü cerrahi ve takip
Onkolojik yüksek doz tedavi + gerekli çekim	Yüksek risk; bireyselleştirilmiş yaklaşım
Osteoporoz + implant planlaması	Mutlak kontrendikasyon değildir; bilgilendirilmiş karar
Onkolojik yüksek doz tedavi + elektif implant	Genellikle kaçınılması gereken yüksek riskli durum
Mevcut implant + peri-implantitis	Yakın takip ve erken inflamasyon kontrolü

Tablo 5:Hasta Gruplarına Göre Yaklaşım Rehberi

12. ANTİREZORPTİF TEDAVİYE ARA VERİLMESİ (DRUG HOLIDAY)

İnvaziv dental girişimler öncesinde antirezorptif tedaviye geçici olarak ara verilmesi, MRONJ yönetiminin en tartışmalı konularından biridir. Teorik olarak ilaç maruziyetinin azaltılması kemik iyileşmesini kolaylaştırabilir; ancak mevcut klinik kanıtlar rutin bir drug holiday uygulamasının MRONJ riskini belirgin

biçimde azalttığını göstermemektedir (Aboalela et al., 2022; Ruggiero et al., 2022).

AAOMS 2022, mevcut kanıtların yetersizliği nedeniyle tüm hastalar için geçerli sabit bir ilaç kesme süresi önermemekte; kararın kullanılan ilaç, tedavi endikasyonu, tedavi süresi, eşlik eden risk faktörleri ve planlanan cerrahi işlemin kapsamına göre bireyselleştirilmesini önermektedir (Ruggiero et al., 2022). En güncel pozisyon bildirisinde de AAOMS 2022'nin özellikle sabit zaman temelli bir drug-holiday protokolünden uzaklaştığı belirtilmektedir (Kim et al., 2025).

Aboalela ve arkadaşlarının 2022 tarihli sistematik derleme ve meta-analizinde 6.808 hasta değerlendirilmiş; ilaç tatili uygulanan hastalar ile tedaviye devam edenler arasında diş çekimi sonrası MRONJ gelişimi açısından anlamlı fark gösterilememiştir (OR: 0,73; %95 GA: 0,51–1,06) (Aboalela et al., 2022). Bu bulgular, özellikle kısa süreli ilaç kesintilerinin rutin olarak önerilmesini destekleyen güçlü kanıt bulunmadığını göstermektedir.

12.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar hidroksiapatite yüksek afiniteyle bağlanarak kemik dokusunda aylar hatta yıllar boyunca kalabilir. Bu uzun iskelet retansiyonu nedeniyle kısa süreli tedavi kesintisinin biyolojik etkisinin sınırlı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda kısa süreli bifosfonat kesintilerinin MRONJ riskini azalttığını gösteren kanıtların tutarsız olduğu vurgulanmaktadır (Kim et al., 2025).

Dolayısıyla bifosfonat kullanan hastalarda ilaç tatili rutin bir gereklilik olarak değil, hastanın kırık riski ve MRONJ riski birlikte değerlendirilerek alınacak bireysel bir karar olarak ele alınmalıdır (Aboalela et al., 2022; Ruggiero et al., 2022).

12.2. Denosumab

Denosumab bifosfonatlardan farklı olarak kemik dokusuna bağlanmaz ve antirezorptif etkisi zamanla geri dönüşümlüdür. Bu özellik dental cerrahinin doz aralığı içerisinde zamanlanmasını teorik olarak daha uygulanabilir hâle getirir. Bununla birlikte denosumabın uzun süre kesilmesi rebound kemik turnover artışı, hızlı kemik kaybı ve vertebral kırık riski nedeniyle özel önem taşımaktadır. Denosumab etkisinin yaklaşık altı ay içinde azalabildiği, ancak 6–9 ay civarında rebound kırık riskinin belirginleşebileceği belirtilmektedir (Kim et al., 2025).

Bu nedenle denosumab kullanan hastalarda uzun ve kontrolsüz ilaç kesintilerinden kaçınılmalı; gerekli cerrahi işlemlerin zamanlaması hastanın sistemik kırık riski de dikkate alınarak ilgili hekimle birlikte planlanmalıdır.

Genel değerlendirme

Mevcut kanıtlar**,** antirezorptif ilaçların dental cerrahi öncesinde rutin olarak kesilmesini desteklememektedir**.** Özellikle bifosfonatlarda kısa süreli kesintinin yararı belirsizken, denosumabda gereksiz veya uzun süreli kesinti ciddi sistemik riskler oluşturabilir. Bu nedenle drug holiday kararı, kullanılan ajan ve hastanın bireysel risk profiline göre multidisipliner olarak verilmelidir **(**Aboalela et al., 2022; Ruggiero et al., 2022**).** Asya-Pasifik 2026 konsensüsü de profilaktik ilaç tatili konusunda halen uluslararası görüş birliği bulunmadığını açıkça belirtmektedir **(**Taguchi et al., 2026**).**

13. MRONJ TEDAVİSİ

MRONJ tedavisinin temel amaçları; ağrı ve enfeksiyonun kontrol altına alınması, nekrotik dokunun uzaklaştırılması, mukozal iyileşmenin sağlanması, hastalığın ilerlemesinin ve nüksün önlenmesi ve hastanın fonksiyon ve yaşam kalitesinin korunmasıdır. Tedavi seçimi hastalığın klinik evresi, lezyonun yaygınlığı, semptomların şiddeti, hastanın sistemik durumu ve cerrahiye uygunluğu dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir **(**Ruggiero et al., 2022; Seluki et al., 2023).

Güncel literatürde MRONJ yönetimi genel olarak nonoperatif ve operatif tedavi olmak üzere iki ana yaklaşım altında değerlendirilmektedir.

13.1. Nonoperatif Tedavi

Nonoperatif yaklaşımın amacı öncelikle semptomların azaltılması, lokal enfeksiyonun kontrolü ve mevcut nekrotik alanın stabil tutulmasıdır. Bu kapsamda oral hijyenin iyileştirilmesi, antimikrobiyal gargaralar, ağrı kontrolü ve klinik enfeksiyon varlığında sistemik antibiyotik tedavisi uygulanabilir (Ruggiero et al., 2022; Seluki et al., 2023).

Asemptomatik veya sınırlı erken evre olgularda nonoperatif yaklaşım kabul edilebilir bir seçenek olmakla birlikte hastaların klinik olarak düzenli takip edilmesi gerekir. Sekestr oluşumu veya spontan ayrılabilir nekrotik kemik varlığında sınırlı lokal debridman da uygulanabilir.

Ancak konservatif tedavinin amacı her zaman tam kemik iyileşmesi değildir; bazı hastalarda esas hedef semptom kontrolü ve hastalığın progresyonunun önlenmesidir. Özellikle geniş nekrotik alan, persistan enfeksiyon veya ilerleyici kemik destrüksiyonu bulunan olgularda tek başına nonoperatif tedavinin başarı olasılığı azalır **(**Seluki et al., 2023).

13.2. Cerrahi Tedavi

MRONJ cerrahisinin temel prensibi nekrotik ve enfekte kemiğin uzaklaştırılarak sağlıklı ve vital kemik sınırlarına ulaşılması ve mümkün olduğunda gerilimsiz primer yumuşak doku kapanmasının sağlanmasıdır.

Cerrahi işlem lezyonun büyüklüğüne göre;

sequestrektomi,

debridman veya saucerizasyon,

marjinal rezeksiyon,

segmental mandibulektomi veya

parsiyel maksillektomi

şeklinde uygulanabilir.

Son yıllardaki çalışmalar cerrahi tedavinin yalnızca ileri veya tedaviye dirençli MRONJ olguları için son seçenek olarak görülmemesi gerektiğini göstermektedir. 2017–2023 yılları arasındaki çalışmaları değerlendiren sistematik derlemede cerrahi tedavinin özellikle ileri evre MRONJ'de konservatif tedaviye göre daha yüksek iyileşme oranları sağladığı, buna karşılık asemptomatik erken evre olgularda konservatif yaklaşımın başarılı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır **(**Seluki et al., 2023).

Bu eğilim daha güçlü prospektif verilerle de desteklenmektedir. Fujimori ve arkadaşlarının 25 merkezde yürüttüğü, 291 MRONJ hastasını içeren prospektif kohort çalışmasında üç yıllık iyileşme oranı operatif tedavide %95,8, nonoperatif tedavide ise **%70,7** olarak bildirilmiş ve operatif tedavi daha yüksek iyileşme olasılığıyla ilişkili bulunmuştur **(**Fujimori et al., 2024).

Bu nedenle güncel yaklaşım, uygun hastalarda cerrahinin gereksiz yere geciktirilmemesi yönündedir.

13.3. Cerrahi Sınırların Belirlenmesi

Cerrahi tedavinin başarısında yalnızca nekrotik kemiğin uzaklaştırılması değil, rezeksiyon sınırının yeterliliği de önemlidir. Nekrotik veya nonviable kemiğin bırakılması rezidüel hastalık ve nüks riskini artırabilir.

Mandibular MRONJ nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 206 hastayı değerlendiren yakın tarihli bir çalışmada üç yıllık kümülatif iyileşme oranı %81,7 olarak bildirilmiş ve cerrahi kapsamın lezyonun radyolojik yayılımıyla uyumlu olması gerektiği gösterilmiştir (Suyama et al., 2024).

Ayrıca ileri evre mandibular osteonekrozlarda rezeksiyon sınırlarının histopatolojik olarak viable olmamasının enfeksiyon nüksü açısından belirgin bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Doub et al., 2024).

Bu nedenle cerrahi planlamada yalnızca intraoral kemik ekspozisyonunun sınırları değil, BT/CBCT ile belirlenen gerçek kemik tutulumunun tamamı dikkate alınmalıdır.

13.4. Cerrahi Sonrası Yumuşak Doku Kapanması

Nekrotik kemiğin yeterli şekilde uzaklaştırılmasından sonra cerrahi alanın iyi vaskülarize yumuşak dokuyla ve mümkün olduğunca gerilimsiz primer kapatılması temel cerrahi prensiplerden biridir. Geniş defektlerde lokal mukoperiosteal flepler, bukkal yağ yastığı veya seçilmiş ileri olgularda daha kapsamlı rekonstrüktif seçenekler kullanılabilir.

İleri MRONJ olgularını değerlendiren güncel çalışmalar, uygun rezeksiyon ve yeterli yumuşak doku kapanması ile yüksek oranlarda mukozal iyileşme sağlanabileceğini göstermektedir **(**Feng et al., 2023; Suyama et al., 2024).

14. ADJUVAN VE REJENERATİF TEDAVİLER

MRONJ tedavisinde standart konservatif ve cerrahi yaklaşımlara ek olarak doku iyileşmesini hızlandırmak, inflamasyonu azaltmak ve kemik rejenerasyonunu desteklemek amacıyla çeşitli adjuvan yöntemler araştırılmıştır. Bunlar arasında trombosit konsantreleri, teriparatid, fotobiyomodülasyon ve lazer uygulamaları, hiperbarik oksijen ve rejeneratif biyomateryaller ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte mevcut çalışmaların önemli bölümünün küçük örneklemli ve heterojen olması nedeniyle bu yöntemlerin rutin kullanımı konusunda kesin bir konsensüs bulunmamaktadır.

14.1. Trombositten Zengin Fibrin (PRF)

PRF ve diğer otolog trombosit konsantreleri, büyüme faktörleri ve fibrin matriksi aracılığıyla anjiyogenez, yumuşak doku iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunu destekleme potansiyelleri nedeniyle MRONJ cerrahisine yardımcı olarak kullanılmaktadır.

2024 tarihli sistematik derlemede otolog trombosit konsantrelerinin MRONJ'nin önlenmesinde olumlu sonuçlar gösterebildiği, ancak yerleşmiş MRONJ'nin tedavisindeki etkinliğinin daha belirsiz olduğu bildirilmiştir. Çalışmalardaki yüksek bias riski nedeniyle sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiği özellikle vurgulanmıştır **(**Nowak et al., 2024).

Bu nedenle PRF, özellikle cerrahi debridman veya rezeksiyon sonrasında yardımcı rejeneratif materyal olarak umut verici olmakla birlikte, tek başına standart MRONJ tedavisinin yerini alan bir yöntem olarak değerlendirilmemelidir.

14.2. Teriparatid

Teriparatid, rekombinant insan paratiroid hormonunun aktif fragmanı olan PTH(1–34)'tür ve intermittan uygulandığında osteoblast aktivitesini ve kemik yapımını artırır. MRONJ açısından en dikkat çekici özelliği, adjuvan tedaviler arasında randomize kontrollü çalışma verisine sahip olmasıdır.

Sim ve arkadaşlarının çift kör, plasebo kontrollü randomize çalışmasında 34 MRONJ hastasındaki 47 lezyon değerlendirilmiş; standart tedaviye ek olarak sekiz hafta süreyle 20 μg/gün teriparatid verilen grupta lezyon iyileşmesinin plaseboya göre daha fazla olduğu gösterilmiştir **(Sim et al., 2020)**. Elli ikinci haftada lezyonların %45,4'ünde rezolüsyon görülürken plasebo grubunda bu oran %33,3 olarak bildirilmiştir.

Daha da güncel olarak 2026'da yayımlanan sistematik derleme ve meta-analiz, teriparatidin konvansiyonel tedaviye eklenmesinin MRONJ evresinde iyileşme ve iyileşmeye kadar geçen süre açısından olumlu sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte analiz yalnızca 101 hastaya dayandığından, etkinin gerçek büyüklüğünün belirlenmesi için daha geniş çalışmalar gerekmektedir **(Sheridan et al., 2026)**.

Dolayısıyla teriparatid umut verici bir seçenek olmakla birlikte her MRONJ hastasına uygulanabilecek standart tedavi olarak değerlendirilmemeli; hastanın endikasyonu ve sistemik durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

14.3. Fotobiyomodülasyon ve Lazer

Düşük düzey lazer/fotobiyomodülasyon (PBM), analjezik ve antiinflamatuvar etkileri ile doku iyileşmesini destekleme potansiyeli nedeniyle MRONJ tedavisinde araştırılmıştır. Er:YAG gibi cerrahi lazerler ise nekrotik kemiğin uzaklaştırılması amacıyla kullanılabilmektedir.

2026 yılında yayımlanan ve 14 sistematik derlemeyi değerlendiren WFLD/PTSL önerilerinde, PBM'nin ağrının azaltılması ve yumuşak doku iyileşmesi açısından yararlı olabileceği; Er:YAG destekli cerrahinin ise nekrotik kemiğin kontrollü uzaklaştırılmasına katkı sağlayabileceği belirtilmiştir **(Grzech-Leśniak et al., 2026)**. Ancak lazer parametreleri ve çalışma protokolleri arasındaki belirgin heterojenlik nedeniyle kanıtların halen sınırlı olduğu vurgulanmaktadır.

Bu nedenle lazer uygulamaları günümüzde multimodal tedavinin yardımcı bileşeni olarak değerlendirilmelidir.

14.4. Hiperbarik Oksijen

Hiperbarik oksijen (HBO), doku oksijenasyonunu ve anjiyogenezi artırarak yara iyileşmesini destekleme amacıyla MRONJ tedavisinde denenmiştir. Bununla birlikte MRONJ'ye özgü klinik kanıt oldukça sınırlıdır.

2024 sistematik derlemesinde HBO'yu değerlendiren çalışmaların büyük bölümü osteoradyonekroz üzerine olup, bifosfonat ilişkili çene osteonekrozuna yönelik prospektif kanıtın son derece sınırlı olduğu **gösterilmiştir (Heck et al., 2024).**

Bu nedenle HBO, MRONJ için rutin standart tedavi olarak önerilebilecek düzeyde kanıta sahip değildir ve seçilmiş olgularda yardımcı yöntem olarak değerlendirilebilir.

14.5. Güncel Rejeneratif Yaklaşımlar

Son yıllarda PRF'nin yanı sıra BMP-2, kemik greftleri, mezenkimal kök hücreler ve çeşitli doku mühendisliği yaklaşımlarının MRONJ tedavisindeki potansiyeli araştırılmaktadır. 2026 tarihli Bayesian network meta-analizinde 19 çalışma ve 1.064 hasta değerlendirilmiş; bazı kombine rejeneratif yöntemlerin konvansiyonel cerrahiye eklenmesinin iyileşme sonuçlarını geliştirebileceği bildirilmiştir. Özellikle BMP-2 + L-PRF kombinasyonu yüksek olasılıklı iyileşme sıralaması göstermiştir **(**Zhang et al., 2026).

Ancak bu sonuçlar farklı çalışma tasarımlarının dolaylı karşılaştırmalarına dayandığından, söz konusu yöntemlerin standart tedavi olarak kabul edilmesi için yeterli değildir.

15. GÜNCEL GELİŞMELER VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

MRONJ araştırmalarında güncel eğilim, hastalık geliştikten sonra uygulanacak tedavilerden ziyade hastalığın ortaya çıkmasını öngörebilen ve bireysel risk düzeyini belirleyebilen yaklaşımların geliştirilmesine yönelmektedir. Bununla birlikte günümüzde MRONJ gelişimini güvenilir biçimde öngörebilen tek bir biyobelirteç veya klinik test bulunmamaktadır. Gelecekte ilaç maruziyeti, dental inflamasyon, sistemik faktörler, görüntüleme bulguları ve moleküler belirteçlerin birlikte değerlendirildiği çok parametreli modellerin geliştirilmesi önem taşımaktadır (Yarom et al., 2025)**.**

15.1. Rejeneratif ve Hücresel Tedaviler

MRONJ'de geleceğe yönelik en dikkat çekici araştırma alanlarından biri mezenkimal kök hücre (MSC) temelli tedavilerdir. MSC'lerin osteojenik, anjiyojenik ve immünomodülatör özellikleri nekrotik kemik ve çevre yumuşak dokunun rejenerasyonunda potansiyel avantaj sağlayabilir.

2026 tarihli MRONJ'ye özgü sistematik derlemede 17 preklinik ve klinik çalışma değerlendirilmiş; MSC uygulamalarının kemik rejenerasyonu, mukozal iyileşme ve lokal inflamasyon açısından umut verici sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir **(**Shahvali et al., 2026)**.** Bununla birlikte mevcut klinik çalışmaların sınırlı olması nedeniyle MSC tedavisi henüz deneysel bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir.

Gelecekte hücresel tedavilerin biyomateryal iskeleler, büyüme faktörleri ve kontrollü lokal ilaç salınım sistemleriyle birleştirilmesi, doku mühendisliği temelli MRONJ tedavilerinin gelişmesine olanak sağlayabilir. Ancak hücresel/rejeneratif tedavilerin standardizasyonu, üretim ve güvenlik sorunları klinik uygulamaya geçiş öncesinde çözülmesi gereken önemli konulardır.

15.2. Kişiselleştirilmiş MRONJ Yönetimi

MRONJ'nin gelecekteki yönetiminin standart bir algoritmadan ziyade kişiselleştirilmiş risk değerlendirmesine dayanması beklenmektedir. Tedavi endikasyonu, kullanılan ajan, kümülatif maruziyet, lokal dental inflamasyon, sistemik özellikler ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirilmesi, hastaya özgü risk ve tedavi modellerinin geliştirilmesine temel oluşturabilir.

Bu nedenle gelecekteki çalışmaların temel hedefi yalnızca yeni tedaviler geliştirmek değil; hangi hastanın MRONJ geliştireceğini, hangi hastalığın ilerleyeceğini ve hangi hastanın hangi tedaviden en fazla yarar göreceğini öngörebilmek olmalıdır.

16. SONUÇ

MRONJ, patogenezi ve klinik seyri çok sayıda lokal ve sistemik faktörün etkileşimiyle şekillenen kompleks bir hastalıktır. Hastalığa ilişkin bilgi birikiminin artmasıyla birlikte klinik yaklaşım, yalnızca nekrotik kemiğin kontrolünden risk temelli, multidisipliner ve bireyselleştirilmiş yönetime doğru gelişmektedir.

Gelecekte güvenilir prediktif belirteçlerin tanımlanması, ileri görüntüleme ve yapay zekâ uygulamalarının doğrulanması ve rejeneratif tedavilerin kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmesi, MRONJ'nin daha erken öngörülmesine ve daha etkili biçimde yönetilmesine katkı sağlayabilir.

KAYNAKÇA

Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2007). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 65*(3), 369–376. doi:10.1016/j.joms.2006.11.003.

Aboalela, A. A., Farook, F. F., Alqahtani, A. S., Almousa, M. A., Alanazi, R. T., & Almohammadi, D. S. (2022). The effect of antiresorptive drug holidays on medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *Cureus, 14*(10), e30485. doi:10.7759/cureus.30485.

Ali, D. S., Khan, A. A., Morrison, A., et al. (2025). Antiresorptive therapy to reduce fracture risk and effects on dental implant outcomes in patients with osteoporosis: A systematic review and Osteonecrosis of the Jaw Taskforce consensus statement. *Endocrine Practice, 31*, 686–698.

Bedogni, A., Mauceri, R., Fusco, V., Bertoldo, F., Bettini, G., Di Fede, O., ... Campisi, G. (2024). Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Diseases, 30*(6), 3679–3709. doi:10.1111/odi.14887.

Bone, H. G., Wagman, R. B., Brandi, M. L., Brown, J. P., Chapurlat, R., Cummings, S. R., ... Papapoulos, S. (2017). 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology, 5*(7), 513–523. doi:10.1016/S2213-8587(17)30138-9.

Cosman, F., Crittenden, D. B., Adachi, J. D., Binkley, N., Czerwinski, E., Ferrari, S., ... Grauer, A. (2016). Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine, 375*(16), 1532–1543. doi:10.1056/NEJMoa1607948.

Doub, J. B., Kang, A., Lee, C., Dyalram, D., Shih, P., Twaddell, W. S., & Lubek, J. E. (2024). Risk factors for infection recurrence after surgical resection of advanced stage osteonecrosis of the mandible. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 82*(3), 332–340. doi:10.1016/j.joms.2024.01.001.

Feng, Z., An, J., Zhang, Y., & He, Y. (2023). Surgical treatment of severe medication-related osteonecrosis of the jaw. *West China Journal of Stomatology, 41*(1), 43–51. doi:10.7518/hxkq.2023.01.006.

Fujimori, M., Toriyabe, Y., Sakakibara, N., Nojima, M., & Makino, S. (2024). What affects healing rates in patients treated for medication-related osteonecrosis of the jaw? The role of operative therapy and other clinical factors. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 82*(11), 1441–1455. doi:10.1016/j.joms.2024.06.176.

Grzech-Leśniak, K., Wiench, R., Shibli, J. A., Fiegler-Rudol, J., Giovannacci, I., Matys, J., ... Vescovi, P. (2026). Laser therapies as the adjunctive treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: Evidence synthesis and clinical recommendations. Official recommendations of the World Federation for Laser Dentistry (WFLD) and the Polish Society for Laser Dentistry (PTSL). *Dental and Medical Problems*. Advance online publication. doi:10.17219/dmp/220709.

Heck, T., Lohana, D., Mallela, D., Mandil, O., Sun, L., Saxena, P., ... Wang, H. L. (2024). Hyperbaric oxygen therapy as an adjunct treatment of periodontitis, MRONJ, and ONJ: A systematic literature review. *Clinical Oral Investigations, 28*(1), 77. doi:10.1007/s00784-023-05410-7.

Jiang, L., Cui, X., Ma, H., & Tang, X. (2021). Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 16(1), 400. doi:10.1186/s13018-021-02554-8

Jiang, A., Zhang, Z., Qiu, X., & Guo, Q. (2024). Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A review of pathogenesis hypothesis and therapy strategies. Archives of Toxicology, 98(3), 689–708. doi:10.1007/s00204-023-03653-7

Kim, J.-W., Kong, S.-H., Kim, J.-Y., Kwak, M. K., Kim, J.-Y., Oh, J.-H., ... Kwon, T.-G. (2025). Medication-related osteonecrosis of the jaw: An evidence-based 2025 position statement from a Korean multidisciplinary task force. Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 51(6), 333–353. doi:10.5125/jkaoms.2025.51.6.333

Limones, A., Sáez-Alcaide, L. M., Díaz-Parreño, S. A., Helm, A., Bornstein, M. M., & Molinero-Mourelle, P. (2020). Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab vs. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal, 25*(3), e326–e336. doi:10.4317/medoral.23324.

Liu, C., Xiong, Y. T., Zhu, T., Liu, W., Tang, W., & Zeng, W. (2023). Management of tooth extraction in patients taking antiresorptive drugs: An evidence mapping review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine, 12*(1), 239. doi:10.3390/jcm12010239.

Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 61*(9), 1115–1117.

Mota, M. E., Silva Lascane, N. A., Gimenez, T., Alves, F. A., & Moreira, M. S. (2026). Untreated apical periodontitis and the risk of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ): A systematic review with mechanistic

insights from preclinical studies. Journal of Endodontics, 52(3), 359–375. doi:10.1016/j.joen.2025.12.002.

Nisi, M., Gennai, S., Graziani, F., Barone, A., & Izzetti, R. (2024). Clinical and radiologic treatment outcomes of implant presence triggered-MRONJ: Systematic review of literature. *Oral Diseases, 30*(8), 5255–5267. doi:10.1111/odi.15066.

Nowak, S. M., Sacco, R., Mitchell, F. L., Patel, V., & Gurzawska-Comis, K. (2024). The effectiveness of autologous platelet concentrates in prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 52*(6), 671–691. doi:10.1016/j.jcms.2024.01.007.

Ottewell, P. D., et al. (2018). Risk-reductive dental strategies for medication related osteonecrosis of the jaw among cancer patients: A systematic review with meta-analyses. *Oral Oncology, 85*, 15–23. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.08.003.

Öztürk, E., & Saruhan, N. (2019). İlaca bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz (MRONJ). Journal of Biotechnology and Strategic Health Research, 3(1), 8–20. doi:10.34084/bshr.535974

Pereira Santos, R. M., Ottaviani, G., Di Lenarda, R., Biasotto, M., & Rupel, K. (2026). MRONJ risk related to dental implants in osteoporosis treated with denosumab: A systematic review. *Oral Diseases, 32*(4), 910–925. doi:10.1111/odi.70181.

Ramírez, L., López-Pintor, R. M., Casañas, E., de Arriba, L., & Hernández, G. (2015). New non-bisphosphonate drugs that produce osteonecrosis of the jaws. *Oral Health & Preventive Dentistry, 13*(5), 385–393. doi:10.3290/j.ohpd.a34055.

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws—2022 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 80*(5), 920–943. doi:10.1016/j.joms.2022.02.008.

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., & Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 67*(5 Suppl.), 2–12. doi:10.1016/j.joms.2009.01.009.

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O'Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 72*(10), 1938–1956. doi:10.1016/j.joms.2014.04.031.

Russell, R. G. G., Watts, N. B., Ebetino, F. H., & Rogers, M. J. (2008). Mechanisms of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis International, 19*(6), 733–759. doi:10.1007/s00198-007-0540-8.

Salzano, G., Scocca, V., Petrocelli, M., Lauda, L., Lechien, J. R., Vaira, L. A., ... Dell'Aversana Orabona, G. (2026). Does tooth extraction increase the risk of MRONJ in oncologic patients? A systematic review and meta-analysis. Oral Oncology, 179, 108034. doi:10.1016/j.oraloncology.2026.108034.

Seluki, R., Seluki, M., Vaitkeviciene, I., & Jagelaviciene, E. (2023). Comparison of the effectiveness of conservative and surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review. *Journal of Oral & Maxillofacial Research, 14*(4), e1. doi:10.5037/jomr.2023.14401.

Shahvali, N., Adibi, M., Mohebi, A., Mousavianfard, S. R., Salehi, M., Zamani, S., ... Bastami, F. (2026). Mesenchymal stem cell therapy for treatment of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Tissue and Cell, 102*, 103489. doi:10.1016/j.tice.2026.103489.

Sheridan, S., Rafati, S., & Patel, N. (2026). Should teriparatide be part of our clinical armamentarium in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Advance online publication. doi:10.1016/j.joms.2026.07.008.

Sim, I. W., Borromeo, G. L., Tsao, C., Hardiman, R., Hofman, M. S., Papatziamos Hjelle, C., ... Ebeling, P. R. (2020). Teriparatide promotes bone healing in medication-related osteonecrosis of the jaw: A placebo-controlled, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology, 38*(26), 2971–2980. doi:10.1200/JCO.19.02192.

Suyama, K., Otsuru, M., Nakamura, N., Morishita, K., Miyoshi, T., Omori, K., ... Umeda, M. (2024). Bone resection methods in medication-related osteonecrosis of the jaw in the mandible: An investigation of 206 patients undergoing surgical treatment. *Journal of Dental Sciences, 19*(3), 1758–1769. doi:10.1016/j.jds.2023.10.007.

Tetradis, S., Allen, M. R., & Ruggiero, S. L. (2023). Pathophysiology of medication-related osteonecrosis of the jaw—A minireview. *JBMR Plus, 7*(8), e10785. doi:10.1002/jbm4.10785.

Yarom, N., Shapiro, C. L., Peterson, D. E., Van Poznak, C. H., Bohlke, K., Ruggiero, S. L., ... Saunders, D. P. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology, 37*(25), 2270–2290. doi:10.1200/JCO.19.01186.

Yarom, N., Abdalla-Aslan, R., Migliorati, C., Livshits, E., Rais, M. A., Park, W., Fregnani, E. R., Bektas-Kayhan, K., Epstein, J., & Elad, S. (2025). MASCC/ISOO Clinical Practice Statement: Imaging and clinical laboratory tests in the diagnosis and management of medication-related osteonecrosis of the jaw. Supportive Care in Cancer, 33(10), 852. https://doi.org/10.1007/s00520-025-09809-8

Zhang, C., Shen, G., Li, H., Xin, Y., Shi, M., Zheng, Y., ... Zhao, J. (2024). Incidence rate of osteonecrosis of jaw after cancer treated with bisphosphonates and denosumab: A systematic review and meta-analysis. *Special Care in Dentistry, 44*(2), 530–541. doi:10.1111/scd.12877.

Zhang, N. W., Jiang, M., Zhang, C. J., Pan, Y. J., & Xu, R. B. (2026). The effectiveness of different treatment methods in the treatment and prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 54*(4), 104467. doi:10.1016/j.jcms.2026.104467.

BÖLÜM 6

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde Kullanılan Sütur Materyalleri ve Sütur Teknikleri

***Tülay Çilel*[1]**

[1] Uz. Dt., Edirne Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Edirne, Türkiye
ORCID: 0000-0003-3257-3092

1. Giriş

Cerrahi yara kapatılması, oral cerrahinin sonuçlarını etkileyen temel basamaklardan biridir. Süturlar cerrahi olarak ayrılmış dokuların uygun anatomik pozisyonda stabilize edilmesine yardımcı olur ve iyileşmenin erken döneminde yara kenarlarına mekanik destek sağlar. Bununla birlikte başarılı sütur uygulamasının amacı dokuları aşırı kuvvetle sıkıştırmak değil, vaskülarizasyonu bozmadan pasif ve doğru adaptasyon elde etmektir (Faris et al., 2022; Silverstein & Kurtzman, 2005).

Oral kavite, sütur materyalleri açısından özellikli bir ortamdır. Tükürük, yüksek mikrobiyal yük ve sürekli mekanik hareketler sütur çevresinde plak ve biyofilm birikimini kolaylaştırabilir. Sütur materyalinin fiziksel yapısı, yüzey özellikleri ve filament konfigürasyonu mikrobiyal adezyonu ve lokal doku yanıtını etkileyebilir (Faris et al., 2022; Otten et al., 2005; Asher et al., 2019). Bu nedenle klinik seçim yapılırken cerrahi işlemin tipi, dokunun iyileşme süresi, enfeksiyon riski, yaranın gerilimi ve hastanın postoperatif kontrole uyumu birlikte değerlendirilmelidir.

2. İdeal Sütur Materyalinin Özellikleri

İdeal bir sütur materyalinin yeterli gerilme dayanıklılığına sahip olması, minimal doku reaksiyonu oluşturması, kolay manipüle edilebilmesi, güvenli düğüm stabilitesi sağlaması ve mümkün olduğunca düşük mikrobiyal retansiyon göstermesi beklenir (Faris et al., 2022; Silverstein & Kurtzman, 2005). Oral cerrahide ayrıca düşük kapillarite, tükürükten ve intraoral sıvılardan minimum etkilenme ve materyalin klinik gereksinime uygun süre boyunca dayanıklılığını koruması önemlidir.

Sütur çapı arttıkça mekanik dayanıklılık artabilse de dokuda bulunan yabancı materyal miktarı da artar. Bu nedenle yaranın güvenli stabilizasyonunu sağlayacak en ince sütur çapının seçilmesi temel cerrahi prensiplerdendir. Rutin dentoalveoler cerrahide 3-0 ve 4-0, daha hassas periodontal ve mukogingival girişimlerde ise 5-0 veya daha ince süturlar kullanılabilir. Materyal seçimi kadar düğümün insizyon hattından uzağa yerleştirilmesi ve süturun aşırı sıkılmaması da yara iyileşmesi açısından önem taşır (Silverstein & Kurtzman, 2005).

3. Sütur Materyallerinin Sınıflandırılması

3.1. Rezorbe olan ve rezorbe olmayan süturlar

Rezorbe süturlar dokuda zamanla parçalanarak uzaklaştırılır. Sentetik rezorbe materyallerin çoğu hidroliz yoluyla degradasyona uğrar ve doğal rezorbe materyallere göre daha öngörülebilir bir rezorpsiyon profiline sahip olabilir. Polyglactin 910, poliglikolik asit ve poliglecaprone 25 bu grubun oral cerrahide sık kullanılan örnekleridir (Faris et al., 2022).

Rezorbe olmayan materyaller mekanik özelliklerini daha uzun süre korur ve intraoral kullanımda çoğunlukla klinisyen tarafından uzaklaştırılır. İpek, naylon, polipropilen ve politetrafloroetilen (PTFE/ePTFE) bu grupta değerlendirilen başlıca materyallerdir (Faris et al., 2022; Leknes et al., 2005).

3.2. Monofilament ve multifilament süturlar

Monofilament süturlar tek bir filamentten oluşur. Daha düzgün yüzeyleri nedeniyle dokudan geçerken daha az sürtünme oluşturabilir ve filamentler arasında sıvı taşınmasına izin veren boşluklar bulunmadığından kapillarite ve mikrobiyal retansiyon açısından avantaj sağlayabilir. Buna karşılık materyal hafızaları daha yüksek olabilir ve düğüm güvenliği için daha fazla dönüş gerekebilir (Faris et al., 2022; Otten et al., 2005).

Multifilament süturlar birden fazla filamentin örülmesi veya bükülmesiyle oluşturulur. Manipülasyon kolaylığı ve düğüm güvenliği genellikle iyidir; ancak filamentler arasındaki mikroskobik aralıklar oral sıvıların ve mikroorganizmaların tutulmasını kolaylaştırabilir. Klinik çalışmalar monofilament sentetik materyallerin bazı multifilament materyallere göre daha düşük bakteri birikimi ve daha sınırlı doku reaksiyonu gösterebildiğini bildirmiştir (Asher et al., 2019; Dragovic et al., 2020; Javed et al., 2012).

4. Başlıca Sütur Materyalleri

Materyal	Yapı	Rezorpsiyon	Başlıca avantaj	Başlıca dezavantaj
İpek	Doğal, multifilament	Hayır	Kolay kullanım, iyi düğüm güvenliği	Plak/bakteri retansiyonu ve daha belirgin doku reaksiyonu
PGA	Sentetik, multifilament	Evet	Öngörülebilir hidroliz, iyi kullanım	Örgülü yapı nedeniyle retansiyon riski
Polyglactin 910	Sentetik, multifilament	Evet	İyi handling ve düğüm güvenliği	Multifilament yapıya bağlı plak tutunması
Poliglecaprone 25	Sentetik, monofilament	Evet	Düşük doku reaksiyonu ve kapillarite	Uzun süreli destek gereken yaralarda sınırlı kalabilir
Naylon	Sentetik, monofilament	Hayır	Düşük doku reaktivitesi	Yüksek materyal hafızası
Polipropilen	Sentetik, monofilament	Hayır	Düşük doku reaksiyonu ve mikrobiyal retansiyon	Handling alışkanlık gerektirebilir
PTFE/ePTFE	Sentetik, monofilament benzeri	Hayır	Düşük sıvı absorbsiyonu, rejeneratif cerrahide avantaj	Maliyet ve handling farklılığı

4.1. İpek

İpek, oral cerrahide uzun yıllardır kullanılan doğal ve örgülü bir materyaldir. Kullanım kolaylığı ve düğüm güvenliği belirgin avantajlarıdır. Bununla birlikte örgülü yapısı nedeniyle bakteriyel kolonizasyon ve plak retansiyonu açısından monofilament sentetik materyallere göre dezavantaj gösterebilir. İnsan gingival dokusunda ipek ve ePTFE'yi karşılaştıran çalışmada ipeğin daha geniş inflamatuvar doku reaksiyonu oluşturduğu bildirilmiştir (Leknes et al., 2005). Randomize klinik veriler de monofilament ve sentetik süturlar çevresinde daha iyi yumuşak doku iyileşmesi görülebileceğini göstermektedir (Dragovic et al., 2020).

4.2. Poliglikolik asit ve Polyglactin 910

PGA ve polyglactin 910 sentetik, rezorbe ve multifilament materyallerdir. Rezorpsiyonlarının büyük ölçüde hidroliz yoluyla gerçekleşmesi daha öngörülebilir bir davranış sağlar. Kullanımları kolay ve düğüm güvenlikleri iyidir. Buna karşın örgülü yapıları nedeniyle mikrobiyal birikim açısından monofilament materyaller kadar avantajlı olmayabilirler (Faris et al., 2022; Marimallappa et al., 2021).

PGA ile ipeğin karşılaştırıldığı klinik-mikrobiyolojik çalışmada her iki materyalin mikrobiyal davranışlarının farklı olduğu ve materyal seçiminin klinik koşullara göre yapılması gerektiği gösterilmiştir (Marimallappa et al., 2021).

4.3. Poliglecaprone 25

Poliglecaprone 25 sentetik, rezorbe ve monofilament bir materyaldir. Monofilament yapısı kapillariteyi ve mikrobiyal retansiyonu azaltma açısından avantaj sağlayabilir. Banche ve ark. farklı intraoral sütur materyallerini karşılaştırdıkları çalışmada materyaller arasında mikrobiyal adezyon açısından belirgin farklılıklar göstermiştir (Banche et al., 2007). Sistematik değerlendirmeler de sütur materyalinin kimyasal ve fiziksel yapısının doku reaksiyonunu etkilediğini vurgulamaktadır (Javed et al., 2012).

4.4. Naylon ve Polipropilen

Naylon ve polipropilen sentetik, rezorbe olmayan ve çoğunlukla monofilament kullanılan süturlardır. Düşük doku reaktivitesi ve düşük kapillarite önemli avantajlarıdır. Asher ve ark. implant ve periodontal cerrahi sonrasında farklı sütur materyallerindeki mikrobiyal birikimi karşılaştırmış ve materyaller arasında anlamlı farklılıklar bulunduğunu göstermiştir (Asher et al., 2019). Dentoalveoler cerrahide yapılan daha yeni bir çalışma da farklı materyallerin bakteriyel kolonizasyon ve klinik özelliklerinin değişebildiğini doğrulamıştır (Yaman et al., 2022).

4.5. PTFE/ePTFE

PTFE ve genişletilmiş PTFE (ePTFE), özellikle implantoloji ve rejeneratif cerrahide tercih edilen rezorbe olmayan sentetik materyallerdir. Düşük sıvı absorbsiyonu ve uygun biyolojik özellikleri nedeniyle greft veya membran bulunan alanlarda avantaj sağlayabilir. Leknes ve ark. insan gingival dokusunda ePTFE'nin ipeğe göre daha sınırlı inflamatuvar yanıt oluşturduğunu bildirmiştir (Leknes et al., 2005). Parrini ve ark. mandibular üçüncü molar cerrahisi sonrasında PTFE süturlarda ipeğe göre anlamlı derecede daha düşük aerobik ve anaerobik bakteriyel retansiyon bildirmiştir (Parrini et al., 2023).

5. Sütur İğneleri

Sütur iğnesi doku travmasını belirleyen önemli faktörlerden biridir. Oral cerrahide 3/8 ve 1/2 daire iğneler yaygın olarak kullanılmaktadır. İğnenin çapı ve eğriliği cerrahi alanın derinliğine, çalışma açısına ve dokunun kalınlığına göre seçilmelidir. Gingiva ve oral mukoza gibi dirençli dokularda ters kesici (reverse-cutting) iğneler sık tercih edilir. Kesici yüzeyin yara kenarından uzağa yönelmesi, özellikle ince fleplerde yırtılma riskini azaltmaya yardımcı olabilir (Silverstein & Kurtzman, 2005; Bergsma, 2024).

İğne dokuya yaklaşık dik açıyla girmeli ve iğnenin eğriliğini takip eden rotasyon hareketiyle ilerletilmelidir. İğneyi düz bir çizgide çekmek dokuda gereksiz yırtılma ve travmaya neden olabilir. İğne portegü ile ucuna çok yakın olmayan, gövdenin orta-arka bölümünden kavranmalıdır (Bergsma, 2024).

6. Temel Sütur Teknikleri

6.1. Basit tek sütur

Basit tek sütur dentoalveoler cerrahide en sık kullanılan tekniklerden biridir. Her süturun bağımsız olması, bir düğümün açılması durumunda diğer süturların stabilitesinin korunmasını sağlar. Yara kenarlarının ayrı ayrı adapte edilmesine olanak vermesi ve gerektiğinde tek bir süturun kolayca alınabilmesi diğer avantajlarıdır (Silverstein & Kurtzman, 2005; Bergsma, 2024).

6.2. Devamlı sütur

Devamlı sütur uzun insizyonların daha hızlı kapatılmasını sağlayabilir ve daha az sayıda düğüm gerektirir. Bununla birlikte tek bir noktadaki kopma veya gevşeme sütur hattının daha geniş bir bölümünü etkileyebileceğinden seçilmiş vakalarda kullanılmalıdır (Silverstein & Kurtzman, 2005).

6.3. Horizontal mattress sütur

Horizontal mattress sütur gerilimin daha geniş bir doku alanına dağıtılmasına yardımcı olabilir. Özellikle flep kenarlarını yaklaştırmada ve bazı rejeneratif girişimlerde yararlı olmakla birlikte aşırı sıkılması lokal iskemi ve yara kenarında nekroza neden olabilir (Bergsma, 2024).

6.4. Vertical mattress sütur

Vertical mattress sütur derin ve yüzeyel dokuların birlikte adapte edilmesini sağlar ve yara kenarlarının doğru karşı karşıya getirilmesine yardımcı olur. İnce oral dokularda gereksiz doku strangülasyonundan kaçınılmalıdır (Silverstein & Kurtzman, 2005).

6.5. Figure-of-eight sütur

Figure-of-eight sütur özellikle çekim soketlerinde pıhtının veya soket içerisine yerleştirilen lokal hemostatik materyalin stabilizasyonunda kullanılabilir. Teknik, soketin tamamen primer kapatılmasından çok soket içeriğinin korunmasına katkı sağlar (Bergsma, 2024).

6.6. Sling ve periosteal süturlar

Sling süturlar periodontal ve mukogingival cerrahide flebin diş veya implant çevresinde istenen pozisyonda stabilize edilmesini sağlar. Periosteal süturlar ise özellikle greft veya flebin daha sabit bir yatağa tespit edilmesi gereken işlemlerde kullanılabilir (Silverstein & Kurtzman, 2005; Bergsma, 2024).

7. Cerrahi İşleme Göre Sütur Seçimi

7.1. Gömülü üçüncü molar cerrahisi

Gömülü üçüncü molar cerrahisinde çoğu vakada basit tek süturlar yeterli stabilizasyon sağlar. Materyal seçimi flep tasarımı, insizyon uzunluğu, hastanın oral hijyeni ve kontrol randevusuna gelebilme durumu göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. 2025 tarihli sistematik derleme, üçüncü molar cerrahisi sonrasında monofilament, sentetik ve antibakteriyel kaplı süturların bakteriyel kolonizasyonu azaltma açısından daha avantajlı olabileceğini; multifilament ipeğin ise yüksek bakteriyel retansiyon gösterebildiğini bildirmiştir (Baliutaviciute et al., 2025).

7.2. İmplant cerrahisi

İmplant cerrahisinde yumuşak dokunun pasif ve stabil biçimde kapatılması önemlidir. Özellikle eş zamanlı greftleme yapılan vakalarda yara dehisensi greft veya membran ekspozisyonuna yol açabilir. Düşük mikrobiyal retansiyon gösteren monofilament sentetik materyaller bu nedenle avantaj sağlayabilir (Faris et al., 2022; Asher et al., 2019).

7.3. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu

GBR uygulamalarında temel hedef gerilimsiz primer kapatmadır. Yetersiz flep mobilizasyonunun oluşturduğu gerilimi daha kalın veya daha güçlü bir süturla kompanse etmeye çalışmak doğru değildir. Uygun periosteal gevşetme ve flep mobilizasyonu sonrasında mattress süturlar gerilimin dağıtılmasına yardımcı olabilir; yara kenarlarının hassas adaptasyonu basit tek süturlarla tamamlanabilir (Faris et al., 2022).

7.4. Sinüs lifting

Lateral pencere yaklaşımıyla gerçekleştirilen sinüs augmentasyonunda mukoperiosteal flebin pasif biçimde eski pozisyonuna getirilebilmesi ve primer kapanmanın sağlanması önemlidir. PTFE/ePTFE gibi düşük sıvı absorbsiyonlu materyaller özellikle rejeneratif materyalin bulunduğu alanlarda tercih edilebilir (Leknes et al., 2005; Parrini et al., 2023).

7.5. Mukogingival ve periodontal cerrahi

Mukogingival cerrahide süturun temel görevlerinden biri greft veya flebin alıcı yatak üzerinde hareketsiz biçimde stabilize edilmesidir. Serbest diş eti grefti, bağ dokusu grefti ve koronale konumlandırılmış flep gibi işlemlerde sling, mattress ve periosteal süturlar cerrahi tasarıma göre kullanılabilir. Daha ince monofilament süturlar hassas dokularda avantaj sağlayabilir (Silverstein & Kurtzman, 2005; Bergsma, 2024).

8. Mikrobiyal Kolonizasyon ve Doku Reaksiyonu

Oral kavitede sütur materyalleri kısa süre içinde mikroorganizmalarla temas eder ve hemen tüm sütur tiplerinde belirli düzeyde biyofilm oluşabilir. Bununla birlikte mikrobiyal birikimin miktarı materyalin yüzey yapısı, filament konfigürasyonu ve kimyasal özelliklerine göre değişir (Faris et al., 2022; Otten et al., 2005; Banche et al., 2007).

Otten ve ark. farklı sütur materyallerinde bakteriyel kolonizasyonun materyale göre değişebildiğini göstermiştir (Otten et al., 2005). Asher ve ark. klinik randomize çalışmada farklı süturlarda mikrobiyal birikimin eşit olmadığını bildirmiştir (Asher et al., 2019). Benzer biçimde 2025 tarihli sistematik derleme, özellikle multifilament ipeğin bakteriyel retansiyon açısından dezavantajlı olabileceğini vurgulamıştır (Baliutaviciute et al., 2025).

Doku reaksiyonu yalnızca materyalin kimyasal yapısına değil, sütur çevresindeki plak yüküne ve materyalin dokuda kalma süresine de bağlıdır. Javed ve ark.'nın derlemesinde naylon, ePTFE ve bazı sentetik materyallerin ipeğe göre daha sınırlı doku reaksiyonu gösterebildiği; ipeğin ise daha belirgin inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabildiği bildirilmiştir (Javed et al., 2012).

9. Sütur Uygulamasına Bağlı Komplikasyonlar

Yanlış materyal veya teknik seçimi yara dehisensi, lokal iskemi, yara kenarı nekrozu, sütur çevresinde inflamasyon, plak birikimi, yabancı cisim reaksiyonu ve erken sütur kaybı gibi komplikasyonlara katkıda bulunabilir. Aşırı sıkılan sütur dokunun mikrodolaşımını bozabilir; buna karşılık aşırı gevşek sütur yara kenarlarını yeterince stabilize edemez (Javed et al., 2012).

Klinik olarak sütur hattında belirgin beyazlaşma veya doku strangülasyonu görülmesi, süturun gereğinden fazla sıkılmış olabileceğini düşündürür. Düğüm mümkün olduğunda insizyon hattından uzağa konumlandırılmalı, sütur uçları hastayı rahatsız etmeyecek fakat düğüm güvenliğini bozmayacak uzunlukta bırakılmalıdır (Silverstein & Kurtzman, 2005; Bergsma, 2024).

10. Klinik Seçim Özeti

Klinik durum	Öncelik	Uygun seçenekler	Not
Rutin dentoalveoler cerrahi	Kolay kullanım ve yeterli stabilite	Polyglactin 910, PGA, naylon, polipropilen	Hasta kontrol uyumu dikkate alınır
İmplant cerrahisi	Düşük mikrobiyal retansiyon	Naylon, polipropilen, PTFE/ePTFE	Gerilimsiz kapatma temel hedeftir
GBR / greftleme	Primer kapatma ve kontaminasyonu azaltma	PTFE/ePTFE, uygun monofilament sentetikler	Mattress + basit tek kombinasyonu düşünülebilir
Mukogingival cerrahi	Hassas doku stabilizasyonu	İnce monofilament süturlar	Sling/periosteal teknikler kullanılabilir
Çekim soketi	Pıhtı veya materyal stabilizasyonu	Uygun rezorbe veya rezorbe olmayan sütur	Figure-of-eight pratik olabilir

11. Sonuç

Ağız, diş ve çene cerrahisinde başarılı yara kapatılması yalnızca sütur materyalinin seçimine bağlı değildir. Atravmatik cerrahi, dokuların vaskülarizasyonunun korunması, yeterli flep mobilizasyonu, ölü boşluğun azaltılması, gerilimsiz primer kapanma ve doğru sütur tekniği birlikte değerlendirilmelidir (Silverstein & Kurtzman, 2005).

Güncel kanıtlar, monofilament ve sentetik süturların özellikle mikrobiyal kolonizasyon ve doku reaksiyonu açısından bazı klinik avantajlar sağlayabileceğini göstermektedir (Faris et al., 2022; Dragovic et al., 2020; Baliutaviciute et al., 2025). Bununla birlikte tek bir materyal bütün oral cerrahi girişimler için ideal değildir. Cerrah, materyalin fiziksel ve biyolojik özellikleri ile cerrahi işlemin gereksinimlerini birlikte değerlendirerek hasta ve prosedüre özgü seçim yapmalıdır.

Kaynaklar

Asher, R., Chacartchi, T., Tandlich, M., Shapira, L., & Polak, D. (2019). Microbial accumulation on different suture materials following oral surgery: A randomized controlled study. Clinical Oral Investigations, 23(2), 559–565. https://doi.org/10.1007/s00784-018-2476-0

Baliutaviciute, A., Kosys, V., & Stucinskaite-Maracinskiene, J. (2025). Microbiological analysis of bacterial plaque on various suture types used in third molar surgical extraction: A systematic review. Journal of Oral & Maxillofacial Research, 16(2), e3. https://doi.org/10.5037/jomr.2025.16203

Banche, G., Roana, J., Mandras, N., Amasio, M., Gallesio, C., Allizond, V., ... Cuffini, A. M. (2007). Microbial adherence on various intraoral suture materials in patients undergoing dental surgery. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 65(8), 1503–1507. https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.10.066

Bergsma, J. E. (2024). Suture techniques and materials used in oral surgery. Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde, 131(6), 271–276. https://doi.org/10.5177/ntvt.2024.06.23090

Dragovic, M., Pejovic, M., Stepic, J., Colic, S., Dozic, B., Dragovic, S., ... Milasin, J. (2020). Comparison of four different suture materials in respect to oral wound healing, microbial colonization, tissue reaction and clinical features—Randomized clinical study. Clinical Oral Investigations, 24(4), 1527–1541. https://doi.org/10.1007/s00784-019-03034-4

Faris, A., Khalid, L., Hashim, M., Yaghi, S., Magde, T., Bouresly, W., ... Al-Rawi, N. (2022). Characteristics of suture materials used in oral surgery: Systematic review. International Dental Journal, 72(3), 278–287. https://doi.org/10.1016/j.identj.2022.02.005

Javed, F., Al-Askar, M., Almas, K., Romanos, G. E., & Al-Hezaimi, K. (2012). Tissue reactions to various suture materials used in oral surgical interventions. ISRN Dentistry, 2012, 762095. https://doi.org/10.5402/2012/762095

Leknes, K. N., Røynstrand, I. T., & Selvig, K. A. (2005). Human gingival tissue reactions to silk and expanded polytetrafluoroethylene sutures. Journal of Periodontology, 76(1), 34–42. https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.1.34

Marimallappa, T. R., Pal, S., Ashok, K. R., Bhat, P., & Raghupathy, R. K. (2021). A comparative microbiological study of polyglycolic acid and silk sutures in oral surgical procedures. Minerva Dental and Oral Science, 70(6), 239–247. https://doi.org/10.23736/S2724-6329.21.04515-0

Otten, J. E., Wiedmann-Al-Ahmad, M., Jahnke, H., & Pelz, K. (2005). Bacterial colonization on different suture materials—A potential risk for intraoral dentoalveolar surgery. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 74(1), 627–635. https://doi.org/10.1002/jbm.b.30250

Parrini, S., Bovicelli, A., Chisci, G., ... (2023). Microbiological retention on PTFE versus silk suture: A quantitative pilot study in third molar surgery. Antibiotics, 12(3), 562. https://doi.org/10.3390/antibiotics12030562

Silverstein, L. H., & Kurtzman, G. M. (2005). A review of dental suturing for optimal soft-tissue management. Compendium of Continuing Education in Dentistry, 26(3), 163–166, 169–170.

Yaman, D., Paksoy, T., Ustaoğlu, G., & Demirci, M. (2022). Evaluation of bacterial colonization and clinical properties of different suture materials in dentoalveolar surgery. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 80(2), 313–322. https://doi.org/10.1016/j.joms.2021.09.014

BÖLÜM 7

Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme (Sarme/Sarpe): Endikasyonlar, Cerrahi Teknik ve Güncel Yaklaşımlar

***Tülay Çilel*[1]**

[1] Uz. Dt., Edirne Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Edirne, Türkiye
ORCID: 0000-0003-3257-3092

1. Giriş

Maksiller transvers yetersizlik erişkin ortodonti ve ortognatik cerrahi pratiğinde sık karşılaşılan problemlerden biridir. Klinik olarak unilateral veya bilateral posterior çapraz kapanış, dar ve yüksek damak, dental kompanzasyon, arklar arası genişlik uyumsuzluğu ve bazı olgularda fonksiyonel mandibular kayma ile kendini gösterebilir. Transvers problemin dental mi yoksa iskeletsel mi olduğunun belirlenmesi tedavi planlamasının temelini oluşturur. (Suri & Taneja, 2008)

Büyüme dönemindeki hastalarda hızlı maksiller genişletme ile midpalatal süturun açılması ve iskeletsel genişleme sağlanabilir. İskeletsel maturasyon ilerledikçe yalnızca midpalatal sütur değil, zigomatikomaksiller, zigomatikotemporal ve pterigomaksiller bölgeler de genişlemeye karşı direnç gösterir. Bu nedenle erişkin hastada yalnızca diş destekli ortopedik kuvvet uygulanması bukkal tipping, periodontal yüklenme ve sınırlı iskeletsel etki ile sonuçlanabilir. SARME/SARPE, bu direnç bölgelerinin cerrahi olarak azaltılmasını ve ekspansiyon apareyiyle kontrollü transvers genişlemeyi amaçlar (Carvalho et al., 2020; Bortolotti et al., 2020). (Pogrel et al., 1992)

Literatürde “surgically assisted rapid maxillary expansion” (SARME) ve “surgically assisted rapid palatal expansion” (SARPE) terimleri büyük ölçüde aynı klinik yaklaşımı tanımlamak için kullanılmaktadır. Maksillanın yalnızca palatal değil bütün transvers kompleksinin etkilenmesi nedeniyle SARME terimi anatomik olarak daha kapsayıcı kabul edilebilir; ancak her iki terim de yaygın biçimde kullanılmaktadır. (Koudstaal et al., 2005)

2. Tanı ve Hasta Seçimi

Başarılı tedavinin ilk basamağı gerçek iskeletsel transvers yetersizliğin tanımlanmasıdır. Klinik muayenede posterior çapraz kapanışın varlığı, maksiller ark formu, bukkal koridorlar, dental orta hatlar, periodontal fenotip ve mandibular fonksiyon değerlendirilmelidir. Çapraz kapanış bulunmaması iskeletsel transvers problemin olmadığı anlamına gelmez; dentoalveoler kompanzasyon iskeletsel darlığı maskeleyebilir. (Phillips et al., 2019)

Model veya dijital tarama analizleri intermolar ve interpremolar genişliklerin değerlendirilmesine olanak verir. CBCT; bukkal ve palatal kortikal kemik kalınlığı, kök pozisyonları, nazal taban, maksiller sinüsler, septum, pterigomaksiller bölge ve olası asimetrilerin üç boyutlu değerlendirilmesinde yararlıdır. Bununla birlikte görüntüleme, klinik gereklilik ve radyasyon optimizasyonu ilkelerine göre kullanılmalıdır. (Camps-Perepérez et al., 2017)

SARME/SARPE için tipik aday; büyümesi tamamlanmış, klinik olarak anlamlı iskeletsel maksiller transvers darlığı bulunan ve yalnız ortodontik genişletmenin yeterli veya güvenli görülmediği hastadır. Tedavi tek başına transvers düzeltme amacıyla uygulanabileceği gibi daha sonra gerçekleştirilecek

ortognatik cerrahinin ilk aşaması olarak da planlanabilir. Çok düzlemli maksillomandibular deformitenin bulunduğu olgularda segmental Le Fort I osteotomisi alternatif olabilir. Seçim gerekli genişleme miktarı, periodontal durum, eşlik eden sagittal/vertikal deformiteler ve tedavi hedefleri doğrultusunda multidisipliner yapılmalıdır. (Betts et al., 1995)

3. Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

Başlıca endikasyonlar; iskeletsel maturasyonu tamamlanmış hastada belirgin maksiller transvers yetersizlik, bilateral veya unilateral iskeletsel posterior çapraz kapanış, ortodontik tedavi için yetersiz maksiller ark genişliği ve dental kompanzasyonun güvenli sınırlar içinde çözülemeyeceği olgulardır. Ayrıca geniş bir transvers düzeltmenin segmental Le Fort I ile tek aşamada yapılmasının stabilite veya periodontal açıdan uygun görülmediği hastalarda SARME/SARPE tercih edilebilir. (Suri & Taneja, 2008)

Kesin kontrendikasyonlar hastanın genel cerrahi durumuna bağlıdır. Kontrolsüz sistemik hastalık, aktif enfeksiyon, yetersiz oral hijyen ve tedaviye uyumsuzluk elektif cerrahi açısından sorun oluşturabilir. İleri periodontal kayıp, ciddi kök yakınlıkları veya ekspansiyon bölgesinde yetersiz kemik desteği ise planın modifiye edilmesini gerektirebilir. Cerrahi ve ortodontik aşamaların uzunluğu nedeniyle hastanın aktivasyon protokolünü anlayabilmesi ve kontrollere uyabilmesi önemlidir. (Gauthier et al., 2011)

4. Biyomekanik ve Direnç Bölgeleri

Erişkin maksillada ekspansiyon direnci tek bir anatomik bölgeye indirgenemez. Midpalatal süturun maturasyonu önemli olmakla birlikte zigomatik buttress ve posterior pterigomaksiller bağlantılar da kuvvet dağılımında rol oynar. Cerrahi osteotomilerin amacı maksillayı tamamen serbest bir segment haline getirmekten çok, ekspansiyon apareyinin ürettiği kuvvetlerin iskeletsel ayrılmaya dönüşebilmesi için direnç bölgelerini azaltmaktır. (Barone et al., 2024)

SARME sonrasında genişleme genellikle tamamen paralel değildir. Dental arkta anterior ve posterior bölgelerde farklı miktarlarda açılma görülebilir. Randomize çalışmaların sistematik derlemesinde SARPE sonrası hem iskeletsel hem dental intermolar genişlikte anlamlı artış bildirilmiş; dental genişlemenin iskeletsel genişlemeden daha fazla olabildiği gösterilmiştir (Bortolotti et al., 2020). Bu bulgu tedavi sonucunun yalnız dişler arası mesafelerle değerlendirilmemesi gerektiğini ortaya koyar.

Bone-borne sistemlerin kuvveti doğrudan maksiller kemiğe aktarması teorik olarak dental tipping ve periodontal yan etkileri azaltabilir. Tooth-borne apareyler ise klinik kullanım kolaylığı ve yaygın deneyim nedeniyle sık kullanılmaktadır. Sistematik derlemelerde her iki sistemle de klinik olarak anlamlı genişleme sağlanabildiği, ancak çalışmaların heterojenliği nedeniyle kesin üstünlük

gösterilmesinin zor olduğu belirtilmektedir (Muñoz-Pereira et al., 2021; Sekertzi et al., 2023). (Koudstaal et al., 2009)

5. Preoperatif Planlama

Tedavi oral ve maksillofasiyal cerrah ile ortodontistin ortak planlamasını gerektirir. Genişletme apareyi çoğunlukla cerrahi öncesinde yerleştirilir ve intraoperatif olarak çalıştığı doğrulanır. Apareyin aktivasyon mekanizması, hedef genişleme ve dental ankraj noktaları önceden değerlendirilmelidir. (Koudstaal et al., 2005)

Cerrahi planlamada maksiller dişlerin kökleri, özellikle santral keser kökleri arasındaki ilişki önemlidir. Midline osteotominin kök hasarı oluşturmadan yapılabilmesi için ortodontik kök diverjansı gerekebilir. Periodontal değerlendirme, özellikle ince bukkal kemik ve gingival fenotip bulunan hastalarda önem taşır. CBCT mevcut anatomik varyasyonların ve olası risk alanlarının değerlendirilmesini kolaylaştırabilir. (Gauthier et al., 2011)

Hasta; beklenen diastema, geçici ödem, ağrı, nazal kanama, aktivasyon süreci ve ortodontik tedavinin devam edeceği konusunda bilgilendirilmelidir. Cerrahi sonrası orta hatta ortaya çıkan diastema tedavinin beklenen bir sonucu olabilir ve daha sonraki ortodontik fazda kapatılır. (Dergin et al., 2015)

6. Cerrahi Teknik

SARME/SARPE için tek bir evrensel osteotomi protokolü bulunmamaktadır. En yaygın yaklaşım Le Fort I düzeyinde lateral maksiller osteotomilerin modifiye edilmesi, piriform apertura ve zigomatik buttress bölgelerindeki direncin azaltılması ve gerektiğinde midpalatal/septal ve pterigomaksiller ayrıştırmanın eklenmesidir (Barone et al., 2024).

Mukoperiosteal flep, planlanan osteotomi bölgelerine yeterli erişim sağlayacak şekilde kaldırılır. Lateral maksiller osteotomi sırasında diş kökleri ve nazal mukoza korunmalıdır. Osteotominin posterior uzanımı cerrahın seçtiği tekniğe göre değişebilir. Midline osteotomi santral keser kökleri arasından dikkatle ilerletilir; kök hasarı ve palatal mukozal perforasyondan kaçınılmalıdır. (Pogrel et al., 1992)

Nazal septumun maksilladan ayrılması bazı protokollerde rutinken bazı tekniklerde seçici uygulanır. Pterigomaksiller disjunction ise en tartışmalı aşamalardan biridir. Bu manevra posterior maksiller direnci azaltabilir ve daha homojen posterior genişlemeyi destekleyebilir; ancak pterigoid pleksus ve çevre vasküler yapılara yakınlık nedeniyle kanama riski açısından dikkat gerektirir. (Hamedi Sangsari et al., 2016)

2024 sistematik derlemesi farklı osteotomi tasarımlarını değerlendirmiş ve pterigomaksiller ayrıştırmanın daha homojen posterior kemik genişlemesi ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (Barone et al., 2024). Daha eski sistematik

derleme ve meta-analiz de PMD'nin anterior/posterior genişleme ve komplikasyonlar üzerindeki etkisini incelemiş, ancak mevcut kanıtların sınırlı kalitesine dikkat çekmiştir (Hamedi Sangsari et al., 2016). Dolayısıyla PMD kararı hastanın anatomisi, hedeflenen posterior genişleme ve cerrahın deneyimiyle birlikte değerlendirilmelidir. (Gonçales et al., 2024)

Osteotomiler tamamlandıktan sonra aparey kontrollü olarak aktive edilerek maksiller segmentlerin hareketliliği ve ekspansiyonun simetrisi değerlendirilir. Aşırı intraoperatif genişletme periodontal ve mukozal dokular üzerinde gereksiz gerilim oluşturabileceğinden kaçınılmalıdır. Aparey daha sonra protokole uygun pozisyona geri getirilebilir ve yara primer olarak kapatılır. (Kilic et al., 2013)

7. Ekspansiyon Apareyleri

Tooth-borne apareyler kuvveti ankraj dişleri üzerinden maksillaya aktarır. Hyrax tipi apareyler bu grubun en bilinen örneklerindendir. Avantajları basitlik, ortodontistler tarafından yaygın kullanılmaları ve ikinci bir cerrahiyle cihaz çıkarılması gereksiniminin olmamasıdır. Dezavantajları ise dental tipping, kök ve periodontal dokulara yük aktarımı ve ankraj dişlerinde olası yan etkilerdir. (Williams et al., 2012)

Bone-borne distraktörler kuvveti doğrudan kemik segmentlerine iletir. Teorik olarak daha fazla iskeletsel ve daha az dental etki amaçlanır. Bununla birlikte cihaz yerleştirilmesi cerrahi gerektirir; cihazla ilişkili irritasyon, gevşeme veya çıkarma gereksinimi görülebilir. 2021 sistematik derlemesinde tooth-borne ve bone-borne sistemlerin her ikisinin de yüksek uzun dönem stabilite gösterebildiği, bone-borne sistemlerde bazı bölgelerde daha düşük relaps bildirilse de kanıt kalitesinin sınırlı olduğu vurgulanmıştır (Muñoz-Pereira et al., 2021). (Koudstaal et al., 2009)

2023 sistematik derleme ve meta-analizi bone-borne SARME'nin erişkin maksiller transvers yetersizliğinde etkili olduğunu, ancak uzun dönemli ve yüksek kaliteli randomize çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu belirtmiştir (Sekertzi et al., 2023). Bu nedenle aparey seçimi tek başına “en iyi cihaz” yaklaşımından ziyade periodontal durum, eksik dişler, hedef genişleme, cerrah-ortodontist deneyimi ve maliyet gibi değişkenlere göre yapılmalıdır.

8. Aktivasyon, Konsolidasyon ve Retansiyon

Cerrahi sonrası ekspansiyon hemen veya kısa bir latent dönem sonrasında başlatılabilir. Literatürde aktivasyon başlangıcı ve günlük genişletme miktarı açısından farklı protokoller bulunmaktadır. Amaç yeni kemik oluşumuna izin verirken segmentleri kontrollü ve simetrik biçimde ayırmaktır. Çok hızlı aktivasyon yumuşak dokular üzerinde aşırı gerilim oluşturabilirken, çok yavaş aktivasyon erken konsolidasyon veya asimetrik genişleme ile ilişkili olabilir. (Hamedi Sangsari et al., 2016)

Komplikasyon sistematik derlemesinde 0,5 mm/günden daha düşük ekspansiyon paterninin ortodontik komplikasyonlar, özellikle asimetrik genişleme ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir; ancak bu bulgular heterojen çalışmaların verilerine dayanmaktadır (Carvalho et al., 2020). Bu nedenle aktivasyon protokolü hastaya ve kullanılan apareye göre düzenlenmeli, ekspansiyon sürecinde klinik kontroller yapılmalıdır.

Hedef genişlemeye ulaşıldıktan sonra aparey konsolidasyon döneminde pasif retainer olarak bırakılabilir. Yeni oluşan kemik ve çevre dokuların maturasyonu için yeterli retansiyon süresi gerekir. Sonrasında ortodontik ark koordinasyonu, diastemanın kapatılması ve dental kompanzasyonların düzeltilmesi gerçekleştirilir. Uzun dönem stabilite yalnız cerrahi tekniğe değil, ortodontik bitirme ve retansiyon stratejisine de bağlıdır (Muñoz-Pereira et al., 2021). (Prado et al., 2014)

9. Dental, İskeletsel ve Yumuşak Doku Etkileri

SARME/SARPE'nin temel hedefi maksillanın transvers iskeletsel boyutunu artırmaktır. Bununla birlikte genişleme iskeletsel ve dentoalveoler komponentlerin kombinasyonudur. Randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesinde ortalama intermolar dental genişlemenin iskeletsel genişlemeden daha fazla olduğu bildirilmiştir (Bortolotti et al., 2020). Bu durum özellikle tooth-borne sistemlerde dental tipping katkısını düşündürür.

Bone-borne SARME üzerine 2023 meta-analizi dental ark perimetresinde anlamlı artış bildirmiş; bazı iskeletsel ve yumuşak doku ölçümlerinde ise sonuçların daha sınırlı veya heterojen olduğunu göstermiştir (Sekertzi et al., 2023). Klinik değerlendirmede yalnız oklüzal sonuç değil, bukkal kemik kalınlığı, periodontal dokular, nazal taban ve yüz yumuşak dokularındaki değişiklikler de dikkate alınmalıdır.

Ekspansiyonun üst hava yolu üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Bazı çalışmalar nazal ve orofaringeal hacimlerde artış bildirse de bu değişikliklerin klinik solunum sonuçlarına ne ölçüde yansıdığı konusunda kesin çıkarım yapmak için daha güçlü kanıt gereklidir (Barone et al., 2024). (Camps-Perepérez et al., 2017)

10. Komplikasyonlar

SARME/SARPE genel olarak öngörülebilir bir işlem olmakla birlikte cerrahi, periodontal, dental ve apareye bağlı komplikasyonlar görülebilir. 2020 sistematik derlemesinde 851 hastada 187 komplikasyon bildirilmiş ve toplam bildirilen komplikasyon oranı %21,97 olarak hesaplanmıştır. En sık bildirilen minör komplikasyonlar epistaksis ve postoperatif ağrı iken asimetrik veya yetersiz genişleme %4,47 oranında bildirilmiştir (Carvalho et al., 2020). Bu oran, çalışmalar arasındaki raporlama farklılıkları nedeniyle her hastaya uygulanabilecek kesin bir risk oranı olarak yorumlanmamalıdır.

Kanama intraoperatif veya postoperatif olabilir. Özellikle posterior osteotomiler sırasında maksiller arter dalları ve pterigoid venöz pleksus anatomisi önem taşır. Epistaksis çoğu zaman minör olmakla birlikte geç başlangıçlı kanama da bildirilmiştir. 60 hastalık retrospektif bir seride nazal kanama %20 oranında görülmüş, çoğu klinik olarak önemsiz bulunmuştur (Dergin et al., 2015).

Asimetrik ekspansiyon önemli bir komplikasyondur; tedavinin durdurulmasını, apareyin yeniden değerlendirilmesini veya nadiren ek cerrahiyi gerektirebilir. Sistematik derlemeler asimetrinin cerrahi serbestleştirmenin eşit olmaması, aparey pozisyonu, anatomik direnç farklılıkları veya aktivasyon protokolü ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Carvalho et al., 2020; Lin et al., 2022). (Lin et al., 2022)

Dental komplikasyonlar arasında santral keser kök hasarı veya rezorpsiyonu, pulpal vitalite değişiklikleri, ankraj dişlerinde tipping ve periodontal kemik kaybı sayılabilir. Palatal mukoza nekrozu, enfeksiyon, yetersiz kemik oluşumu, parestezi ve cihaz kaynaklı mukozal yaralanmalar daha nadir bildirilmiştir. 2024 yılında yayımlanan 185 olguluk seride komplikasyon oranı %9,73 olarak bulunmuş; erken komplikasyonlar arasında distraksiyonun gerçekleştirilememesi, palatal mukoza nekrozu, alveoler perforasyon ve asimetrik distraksiyon; geç komplikasyonlar arasında kök rezorpsiyonu, distraksiyon aralığında kemik oluşmaması ve keser nekrozu yer almıştır (Nowak et al., 2024). Farklı oranlar komplikasyon tanımları ve takip sürelerinin standart olmamasını yansıtır.

11. Relaps ve Uzun Dönem Stabilite

Ekspansiyon sonrasında belirli miktarda relaps beklenebilir. Relapsın büyüklüğü ölçüm bölgesine, aparey tipine, elde edilen genişleme miktarına, periodontal ve iskeletsel özelliklere, konsolidasyon süresine ve ortodontik retansiyona bağlıdır. 2021 sistematik derlemesinde tooth-borne apareylerde dental genişlik relapsının bölgeye göre geniş bir aralıkta değiştiği; bone-borne sistemlerde de relaps bulunduğu ancak bazı bölgelerde daha düşük oranlar bildirildiği gösterilmiştir (Muñoz-Pereira et al., 2021).

Bu heterojenlik, klinik olarak aşırı genişletmenin her hastada standart biçimde uygulanması gerektiği anlamına gelmez. Hedeflenen oklüzal ilişki, periodontal sınırlar ve uzun dönem ortodontik plan dikkate alınmalıdır. Konsolidasyon döneminde ark koordinasyonu ve sonrasında uygun retansiyon uzun dönem stabilitenin ayrılmaz parçalarıdır. (Chamberland & Proffit, 2011)

12. SARPE/SARME ve MARPE

Miniscrew-assisted rapid palatal expansion (MARPE), iskeletsel ankraj yardımıyla erişkin ve geç adölesan hastalarda cerrahi olmadan veya daha sınırlı cerrahi destekle iskeletsel genişleme elde etmeyi amaçlayan bir yaklaşımdır. MARPE'nin gelişmesi SARPE endikasyonlarının sınırlarını yeniden tartışmaya

açmıştır. Bununla birlikte midpalatal sütur maturasyonu, yaş, kemik kalınlığı, kraniofasiyal anatomi ve gereken genişleme miktarı MARPE başarısını etkileyebilir. (Kapetanović et al., 2021)

2025 tarihli scoping review, erişkin hastalarda MARPE ve SARPE'nin yan etkilerini inceleyen literatürde çalışmaların sayı ve tasarım açısından dengesiz olduğunu; SARPE'ye ilişkin kanıtın daha geniş, doğrudan karşılaştırmalı kanıtın ise sınırlı olduğunu göstermiştir (Sicca et al., 2025). Bu nedenle "erişkin hastada MARPE her zaman cerrahinin yerini alır" veya tersine "iskeletsel maturasyonda mutlaka SARPE gerekir" şeklindeki kategorik yaklaşımlar kanıtlarla desteklenmemektedir.

Klinik karar; hastanın yaşı tek başına değil, sutural maturasyon, periodontal fenotip, transvers yetersizliğin miktarı, eşlik eden dentofasiyal deformite, hasta tercihi ve tedavinin öngörülebilirliği birlikte değerlendirilerek verilmelidir. Başarısız MARPE sonrasında cerrahi seçenekler gündeme gelebileceği gibi, belirgin iskeletsel darlığı ve ek ortognatik gereksinimleri olan hastalarda başlangıçtan itibaren cerrahi yaklaşım daha rasyonel olabilir. (Isfeld et al., 2022)

13. Güncel Tartışmalar

SARME/SARPE literatüründeki temel tartışmalardan biri ne kadar kapsamlı osteotomi yapılması gerektiğidir. Daha az invaziv teknikler cerrahi morbiditeyi azaltmayı hedeflerken, yetersiz serbestleştirme asimetrik veya yetersiz ekspansiyon riskini artırabilir. Pterigomaksiller ayrıştırma özellikle posterior genişlemenin homojenliği açısından önem taşır. 2024 sistematik derlemesi PMD eklenen tekniklerde posterior kemik genişlemesinin daha homojen olabileceğini bildirmiştir (Barone et al., 2024). Buna karşılık mevcut çalışmaların heterojenliği nedeniyle bütün hastalarda zorunlu olduğu sonucuna varmak mümkün değildir.

İkinci tartışma aparey seçimidir. Bone-borne sistemler teorik olarak daha saf iskeletsel kuvvet iletimi sağlasa da tooth-borne sistemlerle de etkili ve stabil sonuçlar bildirilmiştir (Muñoz-Pereira et al., 2021; Sekertzi et al., 2023). Güncel yaklaşım, aparey seçimini hastaya özgü periodontal ve dental koşullarla birlikte değerlendirmektir. (Verstraaten et al., 2020)

Üçüncü tartışma üç boyutlu değerlendirmedir. Geleneksel dental ölçümler tedavinin yalnız bir bölümünü yansıtır. CBCT ve dijital modeller iskeletsel/dental genişleme paterninin, asimetrinin ve periodontal değişikliklerin daha ayrıntılı incelenmesini sağlamaktadır. Gelecekte standartlaştırılmış 3B ölçüm protokolleri ve uzun dönem randomize çalışmalar, cerrahi teknikler arasındaki gerçek farkların daha güvenilir belirlenmesini sağlayacaktır. (Camps-Perepérez et al., 2017)

14. Sonuç

SARME/SARPE, iskeletsel maturasyonu tamamlanmış ve klinik olarak anlamlı maksiller transvers yetersizliği bulunan hastalarda etkili ve öngörülebilir bir tedavi seçeneğidir. Başarılı sonuç için doğru tanı, uygun hasta seçimi, cerrah-ortodontist iş birliği, kontrollü osteotomi, apareyin doğru konumlandırılması, simetrik aktivasyon ve yeterli retansiyon gereklidir. (Lagravère et al., 2006)

Mevcut kanıtlar farklı osteotomi ve aparey protokollerinin başarılı olabileceğini göstermektedir; ancak literatürde belirgin metodolojik heterojenlik vardır. Pterigomaksiller ayrıştırma posterior genişleme paternini etkileyebilir, bone-borne apareyler bazı hastalarda avantaj sağlayabilir ve MARPE seçilmiş erişkinlerde cerrahiye alternatif oluşturabilir. Bununla birlikte bu yaklaşımların hiçbiri bütün hastalar için tek standart olarak kabul edilmemelidir. Tedavi planı iskeletsel deformitenin özellikleri, periodontal sınırlar, gereken genişleme miktarı ve hastanın genel ortognatik planı temelinde bireyselleştirilmelidir. (Muñoz-Pereira et al., 2021)

Tablo 1. SARME/SARPE'de klinik karar noktaları

Değerlendirme	**Klinik önem**	**Planlamaya etkisi**
İskeletsel maturasyon	Konvansiyonel RME öngörülebilirliğini etkiler	SARME/SARPE veya seçilmiş olguda MARPE düşünülür
Periodontal fenotip	Dental tipping ve dehisens riskini etkiler	Aperey ve hedef genişleme bireyselleştirilir
Posterior darlık	Pterigomaksiller direnç önem kazanabilir	PMD gereksinimi değerlendirilir
Eşlik eden sagittal/vertikal deformite	Tek başına transvers tedavi yeterli olmayabilir	Segmental Le Fort I veya iki aşamalı plan tartışılır
Kök pozisyonları	Midline osteotomi güvenliğini etkiler	Preoperatif ortodontik kök diverjansı gerekebilir

Tablo 2. Başlıca komplikasyonlar ve yaklaşım

Komplikasyon	**Olası ilişki**	**Temel yaklaşım**
Epistaksis/kanama	Nazal mukoza, posterior vasküler yapılar	Hemostaz, yakın takip; şiddetli/geç kanamada ileri değerlendirme
Asimetrik genişleme	Eşit olmayan osteotomi, cihaz veya aktivasyon	Aktivasyonu durdurup klinik/radyolojik değerlendirme
Palatal mukoza iskemisi/nekrozu	Aşırı gerilim veya cihaz basısı	Basıncı azaltma, yara bakımı, gerekirse cihaz düzenleme
Kök hasarı/rezorpsiyonu	Midline osteotomi veya dental yük	Kök pozisyonunun önceden değerlendirilmesi
Yetersiz distraksiyon	Eksik serbestleştirme veya cihaz problemi	Cerrahi/aparey nedeninin yeniden değerlendirilmesi

15. Klinik Uygulamada Pratik Algoritma

İlk değerlendirmede transvers yetersizliğin dental veya iskeletsel ağırlıklı olup olmadığı belirlenmelidir. İskeletsel maturasyonu tamamlanmış hastada belirgin bazal maksiller darlık saptandığında periodontal sınırlar, gerekli ekspansiyon miktarı ve eşlik eden sagittal/vertikal deformiteler birlikte değerlendirilir. İzole transvers problemde SARME/SARPE güçlü bir seçenekken, çok düzlemli deformitede segmental Le Fort I veya aşamalı ortognatik tedavi gündeme gelebilir. (Phillips et al., 2019)

Aperey seçiminde yeterli ve sağlıklı dental ankraj mevcutsa tooth-borne sistemler pratik bir seçenek olabilir. Belirgin periodontal risk, eksik dişler veya dental yan etkilerin azaltılmasının öncelikli olduğu durumlarda bone-borne ya da hibrit seçenekler değerlendirilebilir. Osteotomi tasarımı ise özellikle posterior darlığın miktarı ve anatomik direnç alanlarına göre bireyselleştirilmelidir. Pterigomaksiller ayrıştırma kararı, posterior genişleme gereksinimi ile cerrahi riskler dengelenerek verilmelidir (Carvalho et al., 2020; Muñoz-Pereira et al., 2021; Barone et al., 2024; Hamedi Sangsari et al., 2016). (Williams et al., 2012)

Ekspansiyon sırasında orta hat diastemasının oluşması, sağ ve sol segment hareketlerinin simetrisi, apareyin mukozaya basısı, oklüzal değişiklikler ve periodontal dokular düzenli olarak kontrol edilmelidir. Beklenmeyen ağrı, tek taraflı açılma, aktivasyona rağmen ilerleme olmaması veya belirgin mukozal iskemi gelişmesi halinde aktivasyona devam etmek yerine neden yeniden değerlendirilmelidir. Konsolidasyon sonrasında ortodontik ark koordinasyonu ve retansiyon, cerrahi kadar uzun dönem başarının da belirleyicisidir (Carvalho et al., 2020; Muñoz-Pereira et al., 2021). (Carvalho et al., 2020)

Kaynaklar

Barone, S., Bennardo, F., Salviati, M., Calabria, E., Bocchino, T., Michelotti, A., & Giudice, A. (2024). Can different osteotomies have an influence on surgically assisted rapid maxillary expansion? A systematic review. Head & Face Medicine, 20, 16. doi:10.1186/s13005-024-00415-3

Bays, R. A., & Greco, J. M. (1992). Surgically assisted rapid palatal expansion: An outpatient technique with long-term stability. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 50(2), 110–113. doi:10.1016/0278-2391(92)90352-Z

Berger, J. L., Pangrazio-Kulbersh, V., Borgula, T., & Kaczynski, R. (1998). Stability of orthopedic and surgically assisted rapid palatal expansion over time. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 114(6), 638–645. doi:10.1016/S0889-5406(98)70195-7

Betts, N. J., Vanarsdall, R. L., Barber, H. D., Higgins-Barber, K., & Fonseca, R. J. (1995). Diagnosis and treatment of transverse maxillary deficiency. International Journal of Adult Orthodontics and Orthognathic Surgery, 10(2), 75–96.

Bortolotti, F., Solidoro, L., Bartolucci, M. L., Incerti Parenti, S., Paganelli, C., & Alessandri-Bonetti, G. (2020). Skeletal and dental effects of surgically assisted rapid palatal expansion: A systematic review of randomized controlled trials. European Journal of Orthodontics, 42(4), 434–440. doi:10.1093/ejo/cjz057

Camps-Perepérez, I., Guijarro-Martínez, R., Peiró-Guijarro, M. A., Hernández-Alfaro, F., & Valencia-Laseca, A. (2017). The value of cone beam computed tomography imaging in surgically assisted rapid palatal expansion: A systematic review of the literature. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 46(7), 827–838. doi:10.1016/j.ijom.2017.01.017

Carvalho, P. H. A., Moura, L. B., Trento, G. S., Holzinger, D., Gabrielli, M. A. C., Gabrielli, M. F. R., & Pereira Filho, V. A. (2020). Surgically assisted rapid maxillary expansion: A systematic review of complications. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 49(3), 325–332. doi:10.1016/j.ijom.2019.08.011

Chamberland, S., & Proffit, W. R. (2011). Short-term and long-term stability of surgically assisted rapid palatal expansion revisited. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 139(6), 815–822. doi:10.1016/j.ajodo.2009.04.032

Dergin, G., Aktop, S., Varol, A., Ugurlu, F., & Garip, H. (2015). Complications related to surgically assisted rapid palatal expansion. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 119(6), 601–607. doi:10.1016/j.oooo.2015.01.008

Gauthier, C., Voyer, R., Paquette, M., Rompré, P., & Papadakis, A. (2011). Periodontal effects of surgically assisted rapid palatal expansion evaluated clinically and with cone-beam computerized tomography: 6-month preliminary results. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 139(4 Suppl), S117–S128. doi:10.1016/j.ajodo.2010.06.022

Goldenberg, D. C., Alonso, N., Goldenberg, F. C., Gebrin, E. S., Amaral, T. S., Scanavini, M. A., & Ferreira, M. C. (2007). Using computed tomography to evaluate maxillary changes after surgically assisted rapid palatal expansion. Journal of Craniofacial Surgery, 18(2), 302–311. doi:10.1097/SCS.0b013e3180336012

Gonçales, E. S., et al. (2024). Evaluation of pterygomaxillary disjunction on skeletal and dental changes after surgically assisted rapid maxillary expansion: A systematic review and meta-analysis. Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery.

Hamedi Sangsari, A., Sadr-Eshkevari, P., Al-Dam, A., Friedrich, R. E., Freymiller, E., & Rashad, A. (2016). Surgically assisted rapid palatomaxillary expansion with or without pterygomaxillary disjunction: A systematic review and meta-analysis. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 74(2), 338–348. doi:10.1016/j.joms.2015.06.161

Isfeld, D., Lagravère, M., Leon-Salazar, V., & Flores-Mir, C. (2022). Midpalatal suture maturation method for the assessment of maturation before maxillary expansion: A systematic review. Diagnostics, 12.

Kapetanović, A., Theodorou, C. I., Bergé, S. J., Schols, J. G. J. H., & Xi, T. (2021). Efficacy of miniscrew-assisted rapid palatal expansion (MARPE) in late adolescents and adults: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Orthodontics, 43(3), 313–323. doi:10.1093/ejo/cjab005

Kilic, E., Kilic, B., & Kurt, G. (2013). Effects of surgically assisted rapid palatal expansion with and without pterygomaxillary disjunction on dental and skeletal structures: A retrospective review. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 115(2), 167–174. doi:10.1016/j.oooo.2012.02.026

Koudstaal, M. J., Poort, L. J., van der Wal, K. G. H., Wolvius, E. B., Prahl-Andersen, B., & Schulten, A. J. M. (2005). Surgically assisted rapid maxillary expansion (SARME): A review of the literature. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 34(7), 709–714. doi:10.1016/j.ijom.2005.04.025

Koudstaal, M. J., Wolvius, E. B., Schulten, A. J. M., Hop, W. C. J., & van der Wal, K. G. H. (2009). Stability, tipping and relapse of bone-borne versus tooth-borne surgically assisted rapid maxillary expansion: A prospective randomized patient trial. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 38(4), 308–315. doi:10.1016/j.ijom.2009.02.012

Lagravère, M. O., Major, P. W., & Flores-Mir, C. (2006). Dental and skeletal changes following surgically assisted rapid maxillary expansion. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 35(6), 481–487. doi:10.1016/j.ijom.2006.01.025

Lin, J.-H., Li, C., Wong, H., Chamberland, S., Le, A. D., & Chung, C.-H. (2022). Asymmetric maxillary expansion introduced by surgically assisted rapid palatal expansion: A systematic review. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 80(12), 1902–1911. doi:10.1016/j.joms.2022.08.008

Muñoz-Pereira, M. E., Haas-Junior, O. L., Da Silva Meirelles, L., Machado-Fernández, A., Guijarro-Martínez, R., Hernández-Alfaro, F., et al. (2021). Stability and surgical complications of tooth-borne and bone-borne appliances in surgical assisted rapid maxillary expansion: A systematic review. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 59(2), e29–e47. doi:10.1016/j.bjoms.2020.08.017

Nowak, R., Przywitowski, S., Golusiński, P., Olejnik, A., & Zawiślak, E. (2024). Complications of surgically assisted rapid maxillary/palatal expansion (SARME/SARPE)—A retrospective analysis of 185 cases treated at a single center. Journal of Clinical Medicine, 13(7), 2053. doi:10.3390/jcm13072053

Phillips, C., Medland, W. H., Fields, H. W., Jr., Proffit, W. R., & White, R. P., Jr. (2019). Surgical/orthodontic correction of transverse maxillary discrepancies. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, 31(4), 547–558.

Pogrel, M. A., Kaban, L. B., Vargervik, K., & Baumrind, S. (1992). Surgically assisted rapid maxillary expansion in adults. International Journal of Adult Orthodontics and Orthognathic Surgery, 7(1), 37–41.

Prado, G. P. R., Furtado, F., Aloise, A. C., Biló, J. P. R., Ferreira, L. M., & Pereira, M. D. (2014). Stability of surgically assisted rapid palatal expansion with and without retention analyzed by 3-dimensional imaging. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 145(5), 610–616. doi:10.1016/j.ajodo.2013.12.026

Sekertzi, C., Koukouviti, M.-M., Chatzigianni, A., & Kolokitha, O.-E. (2023). Dental, skeletal, and soft tissue changes after bone-borne surgically assisted rapid maxillary expansion: A systematic review and meta-analysis. Dentistry Journal, 11(6), 143. doi:10.3390/dj11060143

Sicca, N., Benedetti, G., Nieri, A., Vitale, S., Lopponi, G., Mura, S., Verdecchia, A., & Spinas, E. (2025). Comparison of side effects between miniscrew-assisted rapid palatal expansion (MARPE) and surgically assisted rapid palatal expansion (SARPE) in adult patients: A scoping review. Dentistry Journal, 13(2), 47. doi:10.3390/dj13020047

Suri, L., & Taneja, P. (2008). Surgically assisted rapid palatal expansion: A literature review. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 133(2), 290–302. doi:10.1016/j.ajodo.2007.01.021

Verstraaten, J., Kuijpers-Jagtman, A. M., Mommaerts, M. Y., Bergé, S. J., Nada, R. M., Schols, J. G. J. H., & Xi, T. (2020). Is there a significant difference in relapse and complication rate of surgically assisted rapid palatal expansion using tooth-borne, bone-borne, and orthodontic mini-implant-borne appliances? Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 78(10), 1762–1774.

Williams, B. J., Currimbhoy, S., Silva, A., & O'Ryan, F. S. (2012). Complications following surgically assisted rapid palatal expansion: A retrospective cohort study. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 70(10), 2394–2402.

BÖLÜM 8

Birinci Basamakta Obstrüktif Uyku Apnesi: Risk Değerlendirmesi, Erken Tanı ve Uzman Yönlendirmesi

Ahmet Akcan[1]

Derya Pekşen Akcan[2]

1Uzm. Dr., Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye. ORCID: 0000-0003-4578-8762.
2Uzm. Dr., Afyonkarahisar Merkez 04 No.lu Aile Sağlığı Merkezi, Afyonkarahisar, Türkiye. ORCID: 0009-0005-6696-1116.

1. GİRİŞ

OSA, tekrarlayan obstrüktif apne ve hipopneler nedeniyle gaz değişiminin ve uyku mimarisinin bozulduğu heterojen bir hastalıktır. Küresel modelleme, 30–69 yaş grubunda yaklaşık 936 milyon kişinin hafif-ağır, 425 milyon kişinin ise orta-ağır OSA ölçütlerini karşılayabileceğini düşündürmektedir (Benjafield et al., 2019). Bu tahmin, kullanılan skorlama kuralları ve örneklemlere duyarlı olmakla birlikte hastalık yükünün büyüklüğünü göstermektedir. Tanısız olguların fazlalığı; semptomların sıradanlaştırılması, gündüz uykululuğunun her hastada bulunmaması, kadınlarda veya yaşlılarda atipik sunum ve uyku testine erişim güçlükleriyle ilişkilidir.

Birinci basamakta amaç, her yetişkine anket uygulayarak tanı koymak değildir. Amaç; klinik tetikleyicileri fark etmek, ön test olasılığını yapılandırmak, tehlikeli durumları önceliklendirmek, uygun objektif testi seçmek ve tedavi sürekliliğini desteklemektir. Bu yaklaşım, aşırı tanı ve gereksiz test riskini azaltırken klinik olarak anlamlı olguların gecikmesini önlemeyi hedefler.

2. YÖNTEM VE KAPSAM

Bu anlatısal derleme için PubMed/MEDLINE'da 2020–Ağustos 2026 dönemine ağırlık verilerek "obstructive sleep apnea", "primary care", "screening", "case finding", "STOP-Bang", "Berlin Questionnaire", "Epworth", "home sleep apnea testing" ve "polysomnography" terimleri tarandı. USPSTF, AASM, ATS, ERS ve AHA kılavuz/bilimsel bildirileri önceliklendirildi. Ölçeklerin özgün geliştirme çalışmaları ve hâlen yürürlükteki temel tanısal kılavuzlar tarih sınırı dışında tutuldu. Bu çalışma sistematik derleme değildir; klinik karar noktalarını kanıt düzeyi ve uygulanabilirlik temelinde sentezler.

3. KLİNİK ÖNEM VE HASTALIK YÜKÜ

OSA; gündüz uykululuğu, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, depresif belirtiler, işlev kaybı ve trafik/iş kazalarıyla ilişkilidir. Aralıklı hipoksemi, sempatik aktivasyon, oksidatif stres ve intratorasik basınç değişimleri hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, koroner hastalık ve inme ile gözlenen ilişkilerin biyolojik zeminini oluşturur (Yeghiazarians et al., 2021; Mehra et al., 2022). Bununla birlikte gözlemsel ilişki, her asemptomatik kişiyi taramanın klinik sonlanımları iyileştirdiğini kanıtlamaz; bu ayrım koruyucu hizmet kararında esastır.

4. TARAMA VE RİSK-TEMELLİ OLGU BULMA AYRIMI

Tarama, belirti veya klinik şüphe olmaksızın genel popülasyona sistematik test/anket uygulanmasıdır. Olgu bulma ise horlama, tanıklı apne, boğulur gibi uyanma, açıklanamayan gündüz uykululuğu veya OSA ile güçlü ilişkili klinik durumların değerlendirmeyi tetiklemesidir. USPSTF 2022, asemptomatik ya da fark edilmemiş semptomları olan genel erişkin popülasyonda rutin taramanın

yarar-zarar dengesini değerlendirmek için kanıtın yetersiz olduğu sonucuna varmıştır (I bildirimi) (US Preventive Services Task Force, 2022; Feltner et al., 2022). Bu, OSA'dan şüphelenilen hastanın değerlendirilmemesi anlamına gelmez; aksine klinik yargıyla hedefli değerlendirme yapılmalıdır.

Birinci basamakta elektronik kayıt uyarıları veya kısa anketler, yalnızca açık bir klinik yolun parçasıysa değerlidir: pozitif risk sınıflamasının kapsamlı öykü-muayene ve gerektiğinde objektif teste bağlanması gerekir. Aksi durumda düşük özgüllük gereksiz sevk ve test yükü yaratabilir (Bernhardt et al., 2022).

5. RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK SUNUM

5.1. Risk artırıcı özellikler

Obezite ve santral yağlanma, ileri yaş, erkek cinsiyet, menopoz sonrası dönem, artmış boyun çevresi, kraniofasiyal/üst havayolu anatomik daralma, aile öyküsü, alkol ve sedatif kullanımı OSA olasılığını artırır. Obezite tek koşul değildir; normal ağırlıktaki bireylerde de kraniofasiyal yapı, ventilatuvar kontrol instabilitesi veya düşük uyanma eşiği gibi mekanizmalar rol oynayabilir. Dirençli hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği, inme, tip 2 diyabet, pulmoner hipertansiyon ve obezite hipoventilasyon sendromu klinik şüpheyi yükseltmelidir (Yeghiazarians et al., 2021; Mokhlesi et al., 2019).

5.2. Semptomlar ve atipik sunum

Gece belirtileri arasında yüksek sesli ve düzensiz horlama, tanıklı solunum durması, boğulur gibi uyanma, huzursuz uyku, noktüri, gece terlemesi ve reflü yakınmaları bulunur. Sabah baş ağrısı, ağız kuruluğu, dinlenmemiş uyanma, uykululuk, yorgunluk, irritabilite ve bilişsel yakınmalar gündüz ipuçlarıdır. Kadınlar daha sık insomnia, yorgunluk, duygudurum veya baş ağrısı ile; yaşlılar bilişsel bozulma, düşme ya da noktüri ile başvurabilir. Yatak partnerinin gözlemi çoğu zaman tanısal öyküyü güçlendirir.

6. BİRİNCİ BASAMAK DEĞERLENDİRMESİ

Değerlendirme; uyku süresi ve düzeni, vardiyalı çalışma, sedatif/opioid ve alkol kullanımı, araç kullanma güvenliği, komorbiditeler ve alternatif uykululuk nedenlerini kapsamalıdır. Fizik muayenede BKİ, boyun çevresi, kan basıncı, nazal açıklık, tonsil boyutu, Mallampati görünümü, retrognati/mikrognati ve kalp-akciğer bulguları kaydedilir. Obez hastada hipoventilasyon şüphesi varsa serum bikarbonatı ve seçilmiş olguda arter kan gazı değerlendirmesi düşünülür (Mokhlesi et al., 2019). Normal fizik muayene OSA'yı dışlamaz.

7. DEĞERLENDİRME ARAÇLARININ DOĞRU KULLANIMI

Anketler olasılığı düzenler; hastalığı doğrulamaz. STOP-Bang yüksek duyarlılığı nedeniyle orta-ağır OSA'yı dışlamaya yardımcı olabilir, fakat düşük özgüllük yanlış pozitifleri artırır. Berlin anketi semptom, uykululuk ve

hipertansiyon/obezite kümelerini değerlendirir. Epworth Uykululuk Ölçeği sekiz durumda uykuya dalma eğilimini ölçer; OSA risk anketi değildir ve uykululuğu olmayan OSA'yı kaçırabilir (Bernhardt et al., 2022; Chung et al., 2008; Netzer et al., 1999; Johns, 1991). Eşikler klinik bağlama, cinsiyete, yaşa ve popülasyona göre yorumlanmalıdır. Araçların karşılaştırması Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Birinci basamakta sık kullanılan OSA değerlendirme araçlarının karşılaştırılması

Araç	Amaç / içerik	Yorum	Güçlü yön	Temel sınırlılık
STOP-Bang	8 ikili madde: horlama, yorgunluk, tanıklı apne, hipertansiyon, BKİ, yaş, boyun çevresi, cinsiyet	0–2 düşük; 3–4 orta; 5–8 yüksek risk. 3–4 puanda ek kriterlerle risk yükseltilebilir.	Kısa; orta-ağır OSA için yüksek duyarlılık; kolay uygulanır.	Özgüllüğü düşüktür; yaşlı/erkek/obez gruplarda fazla pozitiflik; tanı koymaz.
Berlin Anketi	Horlama/apne, gündüz uykululuğu ve hipertansiyon/BKİ olmak üzere 3 kategori	≥2 kategorinin pozitifliği yüksek risk olarak yorumlanır.	Birinci basamak kökenli; semptom ve komorbiditeyi birlikte ele alır.	Puanlama daha karmaşık; performans popülasyona göre değişir; tanı koymaz.
Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS)	8 günlük durumda uykuya dalma olasılığı; toplam 0–24	Genellikle >10 artmış öznel uykululuk olarak kullanılır.	Uykululuğun şiddetini ve tedavi yanıtını izlemeye uygundur.	OSA'ya özgü değildir; OSA olasılığı/şiddetiyle korelasyonu sınırlı; sürüş güvenliğini tek başına belirlemez.

Not: Kesme değerleri doğrulama popülasyonuna göre değişebilir. Anket sonucu, kapsamlı klinik değerlendirme ve objektif test gereksiniminin yerine geçmez. Kaynaklar: (Bernhardt et al., 2022; Chung et al., 2008; Netzer et al., 1999; Johns, 1991).

8. OBJEKTİF TEST SEÇİMİ

8.1. Polisomnografi

Gözetimli laboratuvar polisomnografisi (PSG), uyku evreleri, solunum olayları, oksijenlenme, kalp ritmi ve hareketleri birlikte ölçer ve OSA tanısında standart yöntemdir (Kapur et al., 2017). Anketlerin veya klinik tahmin algoritmalarının PSG/HSAT yerine kullanılması önerilmez. Anlamlı kardiyorespiratuvar hastalık, nöromüsküler solunum güçsüzlüğü, uyanıklık hipoventilasyonu ya da uykuyla ilişkili hipoventilasyon şüphesi, kronik opioid

kullanımı, inme öyküsü veya ağır insomnia varlığında PSG tercih edilir (Kapur et al., 2017). Başka uyku bozukluğu şüphesi de PSG lehinedir.

8.2. Evde uyku apne testi

HSAT, kapsamlı uyku değerlendirmesi sonrası orta-ağır OSA olasılığı yüksek, komplike olmayan erişkinlerde PSG'ye alternatif olabilir (Kapur et al., 2017; Rosen et al., 2018). Cihazın teknik yeterliliği, doğru sinyal seti, eğitim, uzman yorumlaması ve izlem zorunludur. Çoğu HSAT gerçek uyku süresini değil kayıt süresini kullandığından solunum olayı indeksini olduğundan düşük hesaplayabilir. Bu nedenle tek bir negatif, sonuçsuz veya teknik olarak yetersiz HSAT, klinik şüphe sürüyorsa PSG ile tamamlanmalıdır. HSAT asemptomatik genel toplum taraması için kullanılmamalıdır (Rosen et al., 2018).

8.3. Şiddet sınıflaması ve klinik bağlam

Erişkinlerde AHI/REI 5–14,9/saat hafif, 15–29,9/saat orta ve ≥30/saat ağır OSA olarak sınıflandırılır. Ancak tedavi kararı yalnızca olay sayısına indirgenmemelidir; semptom yükü, hipoksemi, komorbidite, mesleki güvenlik ve hasta tercihleri birlikte değerlendirilir. HSAT ile elde edilen REI ile PSG'deki AHI aynı fizyolojik ölçüm değildir; rapor yöntemi bilinmeden doğrudan karşılaştırma yapılmamalıdır. Yönlendirme önceliği ve test seçimi Tablo 2'de özetlenmiştir.

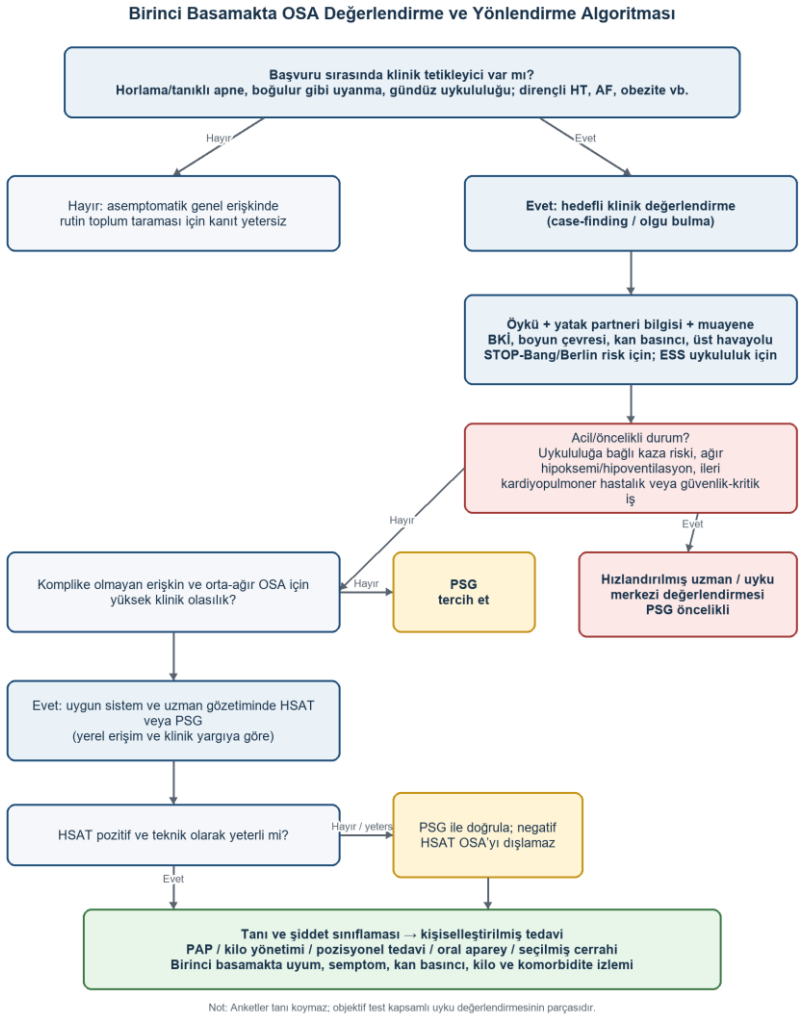
Tablo 2. Birinci basamakta uzman yönlendirme önceliği ve objektif test seçimi

Klinik durum	Yönlendirme	Tercih edilen test / yaklaşım	Gerekçe ve uyarı
Uykululuğa bağlı yakın kaza; güvenlik-kritik iş; direksiyon başında uyuklama	Hızlandırılmış / öncelikli	Uyku uzmanı değerlendirmesi; klinik duruma göre PSG veya uygun HSAT	Araç/makine kullanmama konusunda geçici güvenlik önerisi; yalnız ESS'ye dayanma.
Komplike olmayan erişkin; gündüz uykululuğu + güçlü gece semptomları/HT; orta-ağır OSA olasılığı yüksek	Rutin fakat geciktirilmeden	Teknik olarak yeterli HSAT veya PSG	HSAT yalnız uygun klinik değerlendirme ve uzman yorumuyla.
Anlamlı kalp/akciğer hastalığı; nöromüsküler güçsüzlük; hipoventilasyon/uyku hipoksemisi şüphesi; kronik opioid; inme; ağır insomnia	Uzman yönlendirmesi	PSG tercih edilir	Merkezi olaylar, hipoventilasyon ve eşlik eden uyku bozuklukları HSAT ile kaçabilir.
HSAT negatif, sonuçsuz veya teknik olarak yetersiz; klinik şüphe sürüyor	Uyku merkezi	PSG	Negatif HSAT OSA'yı güvenle dışlamaz; tekrarlayan HSAT yerine PSG önerilir.
PSG negatif; klinik şüphe yüksek	Uyku uzmanı ile yeniden değerlendirme	İkinci PSG düşünülebilir	Gece-gece değişkenlik ve ilk gece etkisi göz önünde tutulur.
Bariatrik/üst havayolu cerrahisi adayı, dirençli HT veya tekrarlayan AF gibi yüksek etkili komorbidite ve OSA semptomları	Uzmanla koordineli	Klinik karmaşıklığa göre PSG/HSAT	Risk faktörü tek başına tanı değildir; objektif doğrulama gerekir.
Asemptomatik genel yetişkin	Rutin sevk yok	Rutin anket/HSAT önerilmez	Toplum taramasının yarar-zarar dengesi için kanıt yetersizdir.

Kısaltmalar: AF, atriyal fibrilasyon; ESS, Epworth Uykululuk Ölçeği; HSAT, evde uyku apne testi; HT, hipertansiyon; PSG, polisomnografi. Kaynaklar: (US Preventive Services Task Force, 2022; Feltner et al., 2022; Kapur et al., 2017; Rosen et al., 2018).

9. BİRİNCİ BASAMAKTA OSA DEĞERLENDİRME VE YÖNLENDİRME ALGORİTMASI

Birinci basamak değerlendirme ve yönlendirme akışı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Semptom/risk tetikleyicisinden objektif teste ve izleme uzanan klinik yol. Asemptomatik genel popülasyonda rutin tarama ile klinik olarak tetiklenen olgu bulma birbirinden ayrılmıştır. Uyarlanmış klinik sentez; kaynaklar (US Preventive Services Task Force, 2022; Feltner et al., 2022; Kapur et al., 2017; Rosen et al., 2018).

10. UZMAN YÖNLENDİRME VE ÖNCELİKLENDİRME

Yönlendirme kararı yalnız anket puanına değil; semptom şiddeti, mesleki güvenlik, komorbidite, alternatif tanılar ve yerel test altyapısına dayanmalıdır. Direksiyon başında uyuklama, yakın kaza, ağır istirahat hipoksemisi/hiperkapni, dekompanse kardiyopulmoner hastalık ya da hızla ilerleyen nörolojik durum daha hızlı değerlendirme gerektirir. Hastaya tanı ve etkin tedavi sağlanıncaya kadar uykulu araç kullanmaması açık biçimde söylenmelidir.

11. TEDAVİYE GENEL BAKIŞ VE BİRİNCİ BASAMAK ROLÜ

Tedavi; hastalık şiddeti, semptom, anatomik özellikler, komorbidite, erişim ve hasta tercihine göre kişiselleştirilir. PAP, özellikle uykululuk ve uyku ile ilişkili yaşam kalitesi bozulduğunda temel tedavidir; objektif tanıya dayanmalı ve etkinlik/kullanım verileri izlenmelidir (Patil et al., 2019a; Patil et al., 2019b). CPAP'ye uyum sorunu "tedavi başarısızlığı" olarak etiketlenmeden önce maske uyumu, basınç intoleransı, nazal semptomlar, nemlendirme, eğitim ve davranışsal destek ele alınmalıdır.

Fazla kilolu veya obez OSA hastasında yapılandırılmış kilo yönetimi standart bakımın parçasıdır; yalnızca PAP'a alternatif olarak sunulmamalıdır (Hudgel et al., 2018). Seçilmiş hastalarda kişiye özel mandibular ilerletme apareyi, pozisyonel tedavi, üst havayolu cerrahisi, maksillomandibular ilerletme veya hipoglossal sinir stimülasyonu düşünülebilir (Randerath et al., 2021). Cerrahi konsültasyon kararı PAP intoleransı, belirgin anatomik obstrüksiyon, vücut kitle indeksi ve hasta tercihiyle birlikte ele alınır (Kent et al., 2021). Alkolün ve gereksiz sedatiflerin azaltılması, yeterli uyku süresi, sigara bırakma ve komorbidite kontrolü destekleyici önlemlerdir.

12. TANI SONRASI BİRİNCİ BASAMAK İZLEMİ

OSA kronik bir hastalıktır. Birinci basamak; PAP kullanım süresi ve kaçak/rezidüel olay verilerinin değerlendirilmesini, semptom ve uykululuk değişimini, kan basıncı ve kilo izlemini, metabolik-kardiyovasküler risk yönetimini ve cihazla ilişkili yakınmaların erken çözümünü destekler. İlk haftalar uyum için kritiktir; eğitim, davranışsal müdahale ve tele-izlem PAP kullanımını artırabilir (Patil et al., 2019a; Patil et al., 2019b).

Belirgin kilo değişikliği, semptomların geri dönmesi, rezidüel uykululuk, yeni kardiyopulmoner/nörolojik hastalık veya tedavi etkinliğine ilişkin kuşku yeniden uyku uzmanı değerlendirmesini gerektirir. Rezidüel uykululukta yetersiz uyku, sirkadiyen bozukluk, depresyon, ilaçlar, periyodik ekstremite hareketleri ve narkolepsi gibi alternatif nedenler araştırılmalıdır.

13. AİLE HEKİMİ–GÖĞÜS HASTALIKLARI/UYKU MERKEZİ İŞ BİRLİĞİ

Etkili bakım, net rol paylaşımı gerektirir. Birinci basamak klinik tetikleyiciyi tanır, komorbiditeleri ve güvenliği değerlendirir, uygun sevk bilgisini hazırlar ve tedavi sürekliliğini destekler. Uyku merkezi testin uygunluğunu doğrular, ham veriyi yorumlar, tanı ve tedavi planını oluşturur. Yapılandırılmış bir sevk formunda semptomlar, STOP-Bang bileşenleri, ESS puanı, BKİ/boyun çevresi, kan basıncı, ilaçlar, kardiyopulmoner/nörolojik hastalıklar ve mesleki sürüş bilgisi bulunmalıdır. Eğitimli birinci basamak ekiplerinin basitleştirilmiş yollarla bazı OSA hastalarını etkin biçimde yönetebileceğine ilişkin kanıt vardır; ancak kalite güvencesi ve uzman desteği korunmalıdır (Chai-Coetzer et al., 2013; Chapman et al., 2021).

14. ÖZEL KLİNİK DURUMLAR

14.1. Kardiyovasküler hastalık

Dirençli hipertansiyon, tekrarlayan atriyal fibrilasyon, pulmoner hipertansiyon ve kalp yetersizliğinde OSA sık görülebilir. Yine de yalnız komorbiditeye dayanarak tanı konmamalıdır. Santral uyku apnesi veya Cheyne–Stokes solunumu olasılığı test seçimini etkilediğinden anlamlı kalp hastalığında PSG çoğunlukla daha uygundur (Yeghiazarians et al., 2021; Mehra et al., 2022; Kapur et al., 2017). PAP semptomatik ve fizyolojik yararlar sağlar; kardiyovasküler olayları önleme etkisi hasta fenotipi ve uyuma göre değiştiğinden abartılı vaatlerden kaçınılmalıdır.

14.2. Obezite hipoventilasyon sendromu

Obezite, gündüz hiperkapnisi, açıklanamayan hipoksemi, dispne, sağ kalp yüklenmesi veya yüksek serum bikarbonatı hipoventilasyon şüphesini artırır. Böyle hastalar basit HSAT yoluna alınmamalı; kan gazı ve PSG/CO_2 izlemi dahil uzman değerlendirmesine yönlendirilmelidir (Mokhlesi et al., 2019).

14.3. Gebelik, yaşlılık ve kadınlarda OSA

Gebelik bu derlemenin erişkin genel yaklaşımından ayrı değerlendirilmelidir. Yaşlılarda semptomların özgüllüğü azalabilir; kadınlarda klasik horlama-uykululuk kalıbı yerine insomnia, yorgunluk veya duygudurum belirtileri ön planda olabilir. Bu gruplarda anket eşiklerinin klinik bağlamdan bağımsız uygulanması tanısal yanlılığa yol açabilir.

15. KANIT BOŞLUKLARI VE GELECEK YÖNELİMLER

En önemli kanıt açığı, birinci basamakta asemptomatik veya fark edilmemiş semptomları olan kişilerin sistematik taranmasının hasta-merkezli sonlanımları iyileştirip iyileştirmediğidir (US Preventive Services Task Force, 2022; Feltner et al., 2022). Yeni giyilebilir ve temassız teknolojiler erişimi artırabilir, ancak

doğrulama popülasyonu, otomatik skorlamanın şeffaflığı ve klinik sorumluluk açıklığa kavuşturulmalıdır (Mendonça et al., 2023). Gelecekte yalnız AHI'ye değil hipoksik yük, olay süresi, otonomik yanıt, semptom fenotipi ve komorbiditeye dayalı daha kişiselleştirilmiş risk sınıflaması beklenmektedir.

16. TEMEL MESAJLAR

- Asemptomatik genel yetişkinlerde rutin OSA taramasının yarar-zarar dengesi için kanıt yetersizdir; bu durum klinik şüphe varlığında hedefli olgu bulmayı engellemez.
- STOP-Bang ve Berlin risk sınıflar; Epworth öznel uykululuğu ölçer. Hiçbiri tanı koymaz ve objektif testin yerine geçmez.
- Komplike olmayan, orta-ağır OSA olasılığı yüksek erişkinde HSAT uygun olabilir; karmaşık hastada PSG tercih edilir.
- Negatif, sonuçsuz veya teknik olarak yetersiz HSAT, klinik şüphe sürüyorsa PSG ile tamamlanmalıdır.
- Sürüş güvenliği, hipoventilasyon ve ağır kardiyopulmoner hastalık yönlendirme önceliğini artırır.
- Birinci basamak rolü tanıyla bitmez: kilo, kan basıncı, komorbidite, semptom ve PAP uyumu uzun dönem izlenmelidir.

17. SONUÇ

Birinci basamakta OSA yönetiminin anahtarı, kontrolsüz toplum taraması değil; klinik tetikleyicilere dayalı, güvenlik ve komorbiditeyi gözeten yapılandırılmış olgu bulmadır. Risk anketleri değerlendirmeyi standardize eder, fakat tanı ancak uygun objektif test ve uzman yorumuyla konur. Doğru HSAT/PSG seçimi, negatif HSAT sonrası uygun eskalasyon ve tedaviye uyumun ortak izlemi tanısal gecikmeyi azaltırken gereksiz test yükünü sınırlayabilir.

KAYNAKÇA

Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. (2019). Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med, 7*(8), 687-698. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5

Bernhardt L, Brady EM, Freeman SC, Polmann H, Réus JC, Flores-Mir C, et al. (2022). Diagnostic accuracy of screening questionnaires for obstructive sleep apnoea in adults in different clinical cohorts: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath, 26*(3), 1053-1078. https://doi.org/10.1007/s11325-021-02450-9

Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, Reed RL, Esterman A, Catcheside PG, et al. (2013). Primary care vs specialist sleep center management of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness and quality of life: a randomized trial. *JAMA, 309*(10), 997-1004. https://doi.org/10.1001/jama.2013.1823

Chapman JL, Hoyos CM, Killick R, Sutherland K, Cistulli PA, Zwar N, et al. (2021). Development and validation of a model for diagnosis of obstructive sleep apnoea in primary care. *Respirology, 26*(10), 989-996. https://doi.org/10.1111/resp.14122

Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. (2008). STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology, 108*(5), 812-821. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4

Feltner C, Wallace IF, Aymes S, Middleton JC, Hicks KL, Schwimmer M, et al. (2022). Screening for obstructive sleep apnea in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA, 328*(19), 1951-1971. https://doi.org/10.1001/jama.2022.18357

Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, Bartlett SJ, Bessesen DH, Coaker MA, et al. (2018). The role of weight management in the treatment of adult obstructive sleep apnea: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med, 198*(6), e70-e87. https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1326ST

Johns MW. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep, 14*(6), 540-545. https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540

Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. (2017). Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med, 13*(3), 479-504. https://doi.org/10.5664/jcsm.6506

Kent D, Stanley J, Aurora RN, Levine C, Gottlieb DJ, Spann MD, et al. (2021). Referral of adults with obstructive sleep apnea for surgical consultation: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med, 17*(12), 2499-2505. https://doi.org/10.5664/jcsm.9592

Mehra R, Chung MK, Olshansky B, Dobrev D, Jackson CL, Kundel V, et al. (2022). Sleep-disordered breathing and cardiac arrhythmias in adults: mechanistic insights and

clinical implications. *Circulation, 146*(9), e119-e136. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001082

Mendonça F, Mostafa SS, Ravelo-García AG, Morgado-Dias F, Penzel T. (2023). Validity of non-contact methods for diagnosis of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev, 68*, 101746. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2023.101746

Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al. (2019). Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med, 200*(3), e6-e24. https://doi.org/10.1164/rccm.201905-1071ST

Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. (1999). Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med, 131*(7), 485-491. https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002

Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. (2019a). Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med, 15*(2), 335-343. https://doi.org/10.5664/jcsm.7640

Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. (2019b). Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med, 15*(2), 301-334. https://doi.org/10.5664/jcsm.7638

Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL, Hedner J, Herkenrath S, Hohenhorst W, et al. (2021). European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev, 30*(162), 210200. https://doi.org/10.1183/16000617.0200-2021

Rosen IM, Kirsch DB, Carden KA, Malhotra RK, Ramar K, Aurora RN, et al. (2018). Clinical use of a home sleep apnea test: an updated American Academy of Sleep Medicine position statement. *J Clin Sleep Med, 14*(12), 2075-2077. https://doi.org/10.5664/jcsm.7540

US Preventive Services Task Force. (2022). Screening for obstructive sleep apnea in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA, 328*(19), 1945-1950. https://doi.org/10.1001/jama.2022.20304

Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. (2021). Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation, 144*(3), e56-e67. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988

BÖLÜM 9

Nutrigenomikte Çoklu Omik Teknolojileri, Biyoinformatik ve Kişiselleştirilmiş Beslenme Yaklaşımları

Murat Arı[1]

1Doç. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0002-1504-7050

Giriş

İnsanlar büyüme, gelişme, yaşam fonksiyonlarının devamlılığını sağlama ve sağlıklarını korumak amacıyla çok sayıda besin öğesi içeren gıdaları tüketmektedir. Besinlerin alınmasını takiben organizmada çok sayıda biyokimyasal süreç gerçekleşmekte ve bu süreçlerin sonucunda vücudun gereksinim duyduğu enerji sayesinde biyolojik açıdan önem teşkil eden bileşenler sentezlenmektedir (Astley & Elliot, 2024). Son yıllarda yapılan çalışmalar, beslenme alışkanlıkları, genetik yapı ve hastalık gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (Astley & Elliot, 2024; Ordovas, 2006). Özellikle meyve ve sebze tüketiminin yetersiz, hayvansal kaynaklı besinlerin ise gereğinden fazla olduğu beslenme modellerinin çeşitli kanser türlerinin görülme riskini artırabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle dengeli ve yeterli beslenme, sağlığın korunması ve yaşam kalitesinin artırılmasında temel belirleyicilerden biri olarak kabul edilmektedir (Astley & Elliot, 2024; Johnson ve ark., 2006; Nair & Pallai 2005).

Kanser, hücresel DNA'da meydana gelen hasarlar sonucunda hücrelerin normal büyüme ve çoğalma mekanizmalarını kaybederek kontrolsüz şekilde proliferasyon göstermesi ve çevre dokulara ya da uzak organlara yayılması ile karakterize edilen önemli bir hastalıktır. Ülkemizde kanser, kardiyovasküler hastalıkların ardından ölüme neden olan hastalıklar arasında ikinci sırada yer almaktadır (Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri, 2002). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) dünya çapındaki kanser insidans, ölüm oranları ve tekrarlama sıklığı ile ilgili son verileri açıklamıştır. IARC'ın on-line veritabanının son versiyonu GLOBOCAN 2012, 28 ayrı kanser türünün 184 ülkedeki durumunu ortaya çıkarmıştır. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayımlanan en güncel küresel kanser istatistiklerine göre, 2022 yılında dünya genelinde yaklaşık 20 milyon yeni kanser olgusu tanı almış ve yaklaşık 9,7 milyon kişi kanser nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Ayrıca, kanser tanısı aldıktan sonra beş yıl veya daha uzun süre yaşamını sürdüren birey sayısının yaklaşık 53,5 milyon olduğu bildirilmektedir. Bu veriler, kanser yükünün dünya genelinde giderek arttığını ve önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ettiğini göstermektedir. Demografik değişimler dikkate alındığında, yıllık yeni kanser olgusu sayısının 2050 yılına kadar yaklaşık 35 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (World Health Organisation, 2026). Güncel epidemiyolojik veriler, kanser vakalarının önemli bir bölümünün değiştirilebilir yaşam tarzı faktörleriyle ilişkili olduğunu ve bu olguların büyük ölçüde önlenebilir olduğunu göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü, tüm kanserlerin yaklaşık %30–50'sinin tütün kullanımı, sağlıksız beslenme, obezite, yetersiz fiziksel aktivite, alkol tüketimi ve çevresel maruziyetler gibi önlenebilir risk faktörlerinden kaynaklandığını bildirmektedir. Bununla birlikte, genetik yatkınlık da kanser

gelişiminde önemli rol oynayan değiştirilemeyen etmenler arasında yer almaktadır. Özellikle yetersiz meyve ve sebze tüketimi, yüksek oranda işlenmiş ve enerji yoğun besinlerin tercih edilmesi ile aşırı vücut ağırlığı gibi beslenmeyle ilişkili faktörlerin birçok kanser türünün gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, dengeli ve kaliteli beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi, sağlıklı yaşamın sürdürülmesi ve kanserden korunma stratejilerinin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. (Bray ve ark., 2024). Bunun yanı sıra, diyetin kalite, içerik ve miktar açısından özellikleri, çeşitli dokularda çok sayıda genin ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Ferguson, 2006; Kaput, 2005; De Busk, 2005).

Kanser oluşumunun sebepleri ve oranları Tablo 1.'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Kanser Oluşum Sebepleri ve Oranları (De Busk, 2005)

Kanser Oluşum Sebebi	Oranı %100
Yanlış Beslenme	35
Sigara Kulanımı	30
Enfeksiyon	10
Meslek Hastalıkları	4
Alkol Kullanımı	3
Çevre Kirliliği	2
Besin Katkı Maddeleri	1

Tabloda da görüldüğü üzere kanserin önemli bir bölümünün beslenmeye bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca yüksek vücut kütle indeksi (VKI) (Body Mass Index, BMI) değerinin ileri yaşlarda meme ve prostat kanserlerinden ölüm riskini arttırdığı saptanmıştır (Okasha ve ark., 2002).

Bireylerin aynı besinlere verdikleri biyolojik yanıtlar, genetik yapılarındaki farklılıklara bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Kaput, 2005; De Busk, 2005). Genetik farklılıkların beslenme ile etkileşiminin anlaşılmasında nutrigenomik yaklaşımlar önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Nutrigenomik teknolojileri, besin öğelerinin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinin ortaya konulmasına ve genetik varyasyonlarla ilişkili hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına önemli katkılar sağlamaktadır. Bu gelişmeler, bireye özgü beslenme stratejilerinin geliştirilmesine ve beslenmeyle ilişkili hastalıkların önlenmesi ile yönetimine yönelik bilimsel altyapının güçlenmesine olanak tanımaktadır (Stover, 2006; Corthésy-Theulaz ve ark., 2005; Stover, 2004).

Nutrigenomik, besin öğeleri ile genom arasındaki karşılıklı etkileşimleri ve bu etkileşimlerin gen ekspresyonu ile sağlık üzerindeki etkilerini inceleyen disiplinler arası bir bilim dalıdır. Bu alandaki gelişmiş moleküler analiz yöntemleri ve yüksek kapasiteli genomik teknolojiler, beslenme bileşenlerinin genetik mekanizmalar üzerindeki etkilerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Elde edilen bulgular doğrultusunda bireylerin genetik

özellikleri, metabolik gereksinimleri ve hastalık risk profilleri dikkate alınarak kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımları geliştirilebilmekte; böylece sağlığın korunması, kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavi süreçlerinin desteklenmesine katkı sağlanmaktadır (Sales ve ark., 2014). Diyet ve genetik yapı arasındaki etkileşimi ortaya koymaya yönelik çok sayıda araştırma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar, beslenme bileşenlerinin gen ekspresyonu ve metabolik süreçler üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir. Güncel genomik veriler, insan genomunda yaklaşık 20.000 protein kodlayan gen bulunduğunu ve bu genlerin önemli bir kısmının çevresel faktörler, özellikle de beslenme alışkanlıkları tarafından doğrudan veya dolaylı olarak düzenlenebildiğini ortaya koymaktadır. 1989 yılında ilk defa İnsan Genom Projesi'ne başlanmış ve 2003 yılında 1/100.000'den faha az hata payı ile proje tamamlanmıştır. Elde edilen bu bulgular, yeni teknolojilerin geliştirilmesine yön veren önemli bilimsel ilerlemelerin temelini oluşturmuştur (De Busk, 2005; Ordovas & Mooser, 2004; Gıllıes, 2003). Diyet bileşenlerine karşı insan vücudunun verdiği farklı tepkiler, alınan diyetin metabolik regülasyonu etkileme şeklinin aydınlatılması, elde edilecek bilgiler ışığında kişiye özgü diyet reçetelerinin doğru bir şekilde hazırlanması sağlanır. Bu sayede pek çok kronik hastalıktan korunmuş oluruz (Ordovas & Mooser, 2004; Gıllıes, 2003).

Bu açıdan bakıldığında, nutrigenomik teknolojileri ve insan beslenmesi arasındaki ilişki çok önem teşkil etmektedir.

Biyomik Teknolojileri

Nutrigenomik araştırmaları; genomik (DNA), transkriptomik (RNA), proteomik (protein) ve metabolomik (metabolit) gibi yüksek verimli "omik" teknolojiler ile bu platformlardan elde edilen büyük ölçekli verilerin bütüncül olarak değerlendirilmesini sağlayan biyoinformatik yaklaşımlar üzerine temellenmektedir. Bu teknolojilerin birlikte kullanılması, besin bileşenleri ile genetik yapı arasındaki etkileşimlerin kapsamlı biçimde analiz edilmesine ve beslenmeye bağlı moleküler mekanizmaların daha ayrıntılı olarak ortaya konulmasına olanak sağlamaktadır (Trujillo ve ark., 2005).

Genomik Teknolojisi

Genomik, bir organizmanın tüm genetik materyalini (genomunu) kapsamlı bir şekilde inceleyen ve genlerin yapısını, organizasyonunu, işlevlerini, düzenlenme mekanizmalarını ve birbirleriyle olan etkileşimlerini bütüncül olarak değerlendiren moleküler biyoloji disiplinidir (Başaran ve ark., 2010). Bu alan, yalnızca genlerin dizilenmesini değil, aynı zamanda gen ekspresyonunun zamansal ve mekânsal düzenlenmesini, epigenetik değişiklikleri, gen–gen ve gen–çevre etkileşimlerini ve bu süreçlerin fizyolojik ile patolojik olaylardaki rollerini de kapsamaktadır. Yeni nesil dizileme (Next-Generation Sequencing, NGS), yüksek kapasiteli DNA analiz platformları ve diğer ileri genomik

teknolojiler sayesinde bireylerin genetik varyasyonları yüksek doğrulukla belirlenebilmekte ve bu varyasyonların hastalık gelişimi, tedavi yanıtı ve beslenme ile ilişkisi ayrıntılı olarak değerlendirilebilmektedir.

Genomik analizlerden elde edilen büyük ölçekli veriler, biyoinformatik yöntemler kullanılarak işlenmekte, analiz edilmekte ve uluslararası genom veri tabanlarında güvenli biçimde depolanmaktadır. Bu süreç, genetik varyantların fonksiyonel etkilerinin belirlenmesine, biyolojik yolakların aydınlatılmasına ve moleküler düzeyde hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamaktadır. Nutrigenomik kapsamında ise genomik veriler, bireylerin genetik özelliklerine uygun beslenme yaklaşımlarının geliştirilmesinde önemli bir araç olarak kullanılmaktadır. Böylece besin öğelerine verilen bireysel yanıtların öngörülmesi, hastalık riskinin azaltılması ve kişiselleştirilmiş beslenme stratejilerinin oluşturulması mümkün hale gelmektedir.

Bunun yanı sıra genomik, farklı türlere ait genom dizilerinin karşılaştırılmasına olanak sağlayarak evrimsel ilişkilerin, türler arasındaki genetik benzerlik ve farklılıkların, korunmuş gen bölgelerinin ve adaptasyon mekanizmalarının ortaya konulmasına katkıda bulunmaktadır. Karşılaştırmalı genomik çalışmaları sayesinde genlerin evrimsel süreç içerisindeki değişimleri açıklanabilmekte, yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi ve hedefe yönelik tanı ile tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için önemli bilimsel altyapı oluşturulmaktadır (Başaran ve ark., 2010).

Genomik araştırmalar, hastalıkların moleküler temellerinin aydınlatılması, fizyolojik süreçlerde görev alan genlerin tanımlanması ve genetik varyasyonların biyolojik etkilerinin ortaya konulmasında önemli katkılar sağlamaktadır. Ayrıca bu çalışmalar, genler arasındaki yapısal ve fonksiyonel ilişkilerin, düzenleyici ağların ve sinyal iletim mekanizmalarının anlaşılmasına olanak tanımaktadır. Gen ekspresyon profillerinin kapsamlı olarak analiz edilmesi sayesinde, belirli genlerin büyüme, gelişme, farklılaşma, metabolizma ve hastalık patogenezindeki rolleri ayrıntılı biçimde değerlendirilebilmektedir. Bu bilgiler, biyobelirteçlerin belirlenmesi, hastalıkların erken tanısı, prognozun öngörülmesi ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önemli bir bilimsel altyapı oluşturmaktadır (Sarwal & Alemi, 2005).

Genomik, araştırma kapsamı ve amaçlarına göre genel olarak yapısal genomik ve fonksiyonel genomik olmak üzere iki temel başlık altında incelenmektedir. Yapısal genomik, genomun organizasyonunu, DNA dizisini, kromozomal yapıyı ve genlerin genom üzerindeki konumlarını belirlemeye odaklanırken; fonksiyonel genomik, genlerin biyolojik işlevlerini, ekspresyon düzenlerini, gen–gen ve gen–çevre etkileşimlerini inceleyerek genetik bilginin hücresel süreçlere nasıl yansıdığını araştırmaktadır. Bu iki yaklaşımın birlikte değerlendirilmesi, genomun yapısal özellikleri ile biyolojik fonksiyonları arasındaki ilişkinin kapsamlı biçimde anlaşılmasına olanak sağlamaktadır (Sarwal & Alemi, 2005).

Yapısal genomik

Yapısal genomik, organizmaların genomik organizasyonunun ortaya konulmasını amaçlayan ve genetik bilginin kapsamlı biçimde karakterize edilmesini sağlayan bir araştırma alanıdır. Bu kapsamda genetik ve fiziksel haritalama yöntemleri ile DNA dizileme teknolojileri kullanılarak genomun yapısı ayrıntılı olarak analiz edilmektedir (Şahin & Çevik, 2005). Özellikle yeni nesil dizileme (Next-Generation Sequencing, NGS) teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte genomun yüksek doğrulukta ve kısa sürede dizilenmesi mümkün hâle gelmiş, genetik varyasyonların belirlenmesi önemli ölçüde kolaylaşmıştır.

Genom haritalaması, genlerin ve diğer genetik belirteçlerin kromozomlar üzerindeki fiziksel konumlarının (lokuslarının) belirlenmesi sürecidir. Bu yaklaşım, genomun organizasyonunun anlaşılmasının yanı sıra hastalıklarla ilişkili gen bölgelerinin tanımlanmasına da olanak sağlamaktadır. Genom haritalama çalışmaları; tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), kopya sayısı değişiklikleri (CNV), delesyonlar, insersiyonlar ve diğer yapısal genomik varyasyonların belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yapısal genomikten elde edilen veriler, özellikle kalıtsal hastalıkların moleküler temelinin aydınlatılması, hastalıkla ilişkili genlerin tanımlanması, genetik risk değerlendirmesinin yapılması ve erken tanı yöntemlerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu bilgiler, farmakogenomik ve nutrigenomik gibi kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının temelini oluşturarak bireye özgü tanı, tedavi ve beslenme stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Şahin & Çevik, 2005).

Lokalizayonu aranan gen ile, lokalizasyonu bilinen bir genetik belirleyicinin (marker) kuşaklar arasında birlikte kalıtılmasını test edilmesi esasına dayanır. Fiziksel haritalama; genomik DNA'nın tümünü parçalara ayırarak oluşturulan bir haritadır. Genetik haritadan farkı direkt olarak DNA'yı oluşturan bazların sırasının belirlenmesidir. Böylelikle genlerin fiziklsel yapıları kesin olarak ortaya konabilmektedir. DNA dizi analizi (sekanslama); DNA nükleotid dizisinin saptanmasıdır (Bal & Budak, 2013).

Fonksiyonel genomik

Fonksiyonel genomik, genomda yer alan genlerin biyolojik işlevlerini ve bu genlerin farklı fizyolojik veya patolojik koşullar altında nasıl düzenlendiğini genom ölçeğinde inceleyen bir araştırma alanıdır. Bu disiplin, gen ekspresyonunun zamansal, mekânsal ve kantitatif değişimlerini değerlendirerek genlerin hücresel süreçlerdeki rollerinin ortaya konulmasını amaçlamaktadır (Şahin & Çevik, 2005). Gen ekspresyon profillerinin analiz edilmesi sayesinde büyüme, gelişme, farklılaşma, metabolizma, bağışıklık yanıtı ve hastalık

patogenezi gibi birçok biyolojik olayda görev alan moleküler mekanizmalar ayrıntılı olarak açıklanabilmektedir.

Fonksiyonel genomik çalışmalarında RNA dizileme (RNA-seq), DNA mikrodizin (microarray), CRISPR-Cas tabanlı fonksiyonel taramalar ve tek hücreli genomik analizler gibi ileri moleküler biyoloji tekniklerinden yararlanılmaktadır. Bu teknolojiler, genlerin birbirleriyle ve çevresel faktörlerle olan etkileşimlerinin belirlenmesine, biyolojik yolakların aydınlatılmasına ve hastalıklarla ilişkili yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasına olanak sağlamaktadır.

Nutrigenomik açısından değerlendirildiğinde fonksiyonel genomik, besin öğelerinin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini ortaya koyarak diyetin moleküler düzeyde oluşturduğu biyolojik yanıtların anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Bu sayede bireylerin genetik özelliklerine göre farklı besin bileşenlerine verdikleri yanıtlar değerlendirilebilmekte ve kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarının geliştirilmesine bilimsel temel oluşturulmaktadır (Şahin & Çevik, 2005).

Proteomik Teknolojileri

Proteomik, bir hücre, doku veya organizmada belirli bir zamanda ifade edilen tüm proteinlerin (proteomun) yapısını, miktarını, fonksiyonlarını ve dinamik değişimlerini kapsamlı olarak inceleyen bir "omik" bilim dalıdır (Petricoin & Liotta, 2003). Bu disiplin; proteinlerin sentezlenme süreçlerini, translasyon sonrası modifikasyonlarını (post-translational modifications), hücre içi lokalizasyonlarını, biyolojik yolaklardaki görevlerini ve diğer proteinler, nükleik asitler ile çeşitli biyomoleküller arasındaki etkileşimleri değerlendirmektedir. Proteom, genomun fonksiyonel çıktısını temsil ettiğinden, proteomik analizler genetik bilginin hücresel düzeyde nasıl işlev kazandığının anlaşılmasında önemli bir yere sahiptir.

Günümüzde kütle spektrometrisi (mass spectrometry), iki boyutlu jel elektroforezi ve yüksek çözünürlüklü proteomik platformlar gibi ileri teknolojiler kullanılarak binlerce protein aynı anda analiz edilebilmektedir. Bu sayede hastalıklarla ilişkili biyobelirteçlerin belirlenmesi, hücresel sinyal iletim mekanizmalarının aydınlatılması, ilaç hedeflerinin tanımlanması ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının geliştirilmesi mümkün olmaktadır. Nutrigenomik alanında ise proteomik yaklaşımlar, besin öğelerinin protein ekspresyonu ve fonksiyonları üzerindeki etkilerini ortaya koyarak beslenmenin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına ve bireye özgü beslenme stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır (Petricoin & Liotta, 2003; Kussmann & Affolter, 2009).

Proteomik, dinamik bir terim olup farklı koşullarda hücre, doku veya vücut sıvılarındaki proteinleri kantitatif olarak analiz eder. Tıpta proteomikin kullanım alanları; hastalıkların tanı ve takibinde terapötik uygulamaların etkilerinin

izlenmesi, ve patojenik mikroorganizmalara karşı etkin ilaç ve aşı geliştirmede kullanılabilecek hastalığa özgün proteinlerin (marker) belirlenmesi gibi pek çok kullanım alanına sahiptir (Kurban & Mehmetoğlu, 2010). Özerllikle erken kanser tanısında proteomik teknolojisinin kullanımı önem teşkil eder. Proteomik teknolojisi ile kanser tanısı için yeni biyomarkerların tanımlanması ve bu biyomarker moleküllerin analizi ile erken kanser tanısında önemli adımlar atılmıştır. Bu amaçla kanser ve normal doku proteinleri karşılaştırılarak farklı olan proteinler belirlendikten sonra bu proteinlerden marker olarak prediktif değeri en iyi olanları bulunur ve saflaştırılması yapılır (Kurban & Mehmetoğlu, 2010).

Transkriptomik Teknolojisi

Transkriptomik, belirli bir hücre, doku veya organizmada belirli bir zamanda eksprese edilen tüm RNA moleküllerinin (transkriptomun) yapısını, miktarını ve dinamik değişimlerini genom ölçeğinde inceleyen bir "omik" bilim dalıdır (Singar ve ark., 2024; Afman & Müller, 2006). Bu yaklaşım, özellikle haberci RNA (mRNA) başta olmak üzere kodlayıcı ve kodlamayan RNA türlerinin ekspresyon profillerinin analiz edilmesini sağlayarak genlerin fizyolojik ve patolojik koşullar altında nasıl düzenlendiğinin ortaya konulmasına olanak tanımaktadır. Böylece hücresel yanıt mekanizmaları, biyolojik yolaklar ve hastalıkların moleküler temelleri daha ayrıntılı şekilde değerlendirilebilmektedir.

Geçmişte transkriptom analizlerinde yaygın olarak DNA mikrodizin (DNA microarray) teknolojisi kullanılmış olsa da, günümüzde yüksek duyarlılığı ve geniş analiz kapasitesi nedeniyle RNA dizileme (RNA sequencing; RNA-seq) yöntemi altın standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. RNA-seq teknolojisi, düşük bolluktaki transkriptlerin belirlenmesi, alternatif kesilip-birleştirilme (alternative splicing) olaylarının saptanması, yeni transkriptlerin keşfedilmesi ve diferansiyel gen ekspresyon analizlerinin yüksek doğrulukla gerçekleştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte DNA mikrodizin teknolojileri, önceden tanımlanmış genlerin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılmasında günümüzde de belirli araştırma alanlarında kullanılmaya devam etmektedir.

Nutrigenomik araştırmalarında transkriptomik yaklaşımlar, besin öğeleri ve biyoaktif bileşiklerin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu sayede farklı beslenme modellerinin metabolik yolaklar, inflamatuvar süreçler, oksidatif stres mekanizmaları ve enerji metabolizması üzerindeki moleküler etkileri ortaya konulabilmekte; elde edilen veriler kişiselleştirilmiş beslenme stratejilerinin geliştirilmesine ve beslenmeyle ilişkili hastalıkların önlenmesine bilimsel temel oluşturmaktadır (Singar ve ark., 2024; Afman & Müller, 2006).

Metabolomik Teknolojisi

Metabolomik, bir hücre, doku, organ veya biyolojik sıvıda belirli bir zamanda bulunan düşük molekül ağırlıklı metabolitlerin (metabolomun) nitel ve nicel olarak kapsamlı biçimde analiz edilmesini amaçlayan bir "omik" bilim dalıdır (Goodacre, 2005). Bu metabolitler; amino asitler, organik asitler, lipitler, karbonhidratlar, nükleotidler, vitaminler, hormonlar ve diğer küçük biyomolekülleri içermekte olup organizmanın fizyolojik durumunu ve metabolik aktivitesini doğrudan yansıtmaktadır. Genomik ve proteomik yaklaşımlar biyolojik sistemlerin potansiyel işlevlerini ortaya koyarken, metabolomik hücre veya organizmada belirli bir anda gerçekleşen biyokimyasal olayların gerçek zamanlı çıktısını değerlendirmesi nedeniyle fenotipe en yakın "omik" yaklaşım olarak kabul edilmektedir (Goodacre, 2005).

Metabolomik analizlerde günümüzde en yaygın kullanılan analitik platformlar arasında nükleer manyetik rezonans (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) spektroskopisi ile kütle spektrometrisi (Mass Spectrometry, MS) temelli sistemler yer almaktadır. Kütle spektrometrisi çoğunlukla gaz kromatografisi (GC-MS), sıvı kromatografisi (LC-MS) veya kapiler elektroforez (CE-MS) gibi ayırma teknikleriyle birlikte kullanılarak yüksek duyarlılıkta metabolit analizine olanak sağlamaktadır. Bu yöntemler sayesinde aynı örnekte yüzlerce hatta binlerce metabolit eş zamanlı olarak değerlendirilebilmektedir (Verrips ve ark., 2001).

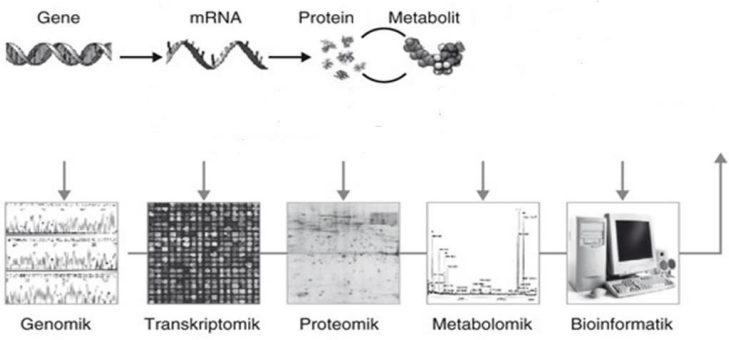
Metabolomik çalışmalarda serum, plazma, idrar, tükürük, beyin omurilik sıvısı, dışkı ve doku örnekleri en sık kullanılan biyolojik materyaller arasında yer almaktadır. Özellikle nutrigenomik araştırmalarında metabolomik yaklaşımlar, beslenme düzeninin metabolik yolaklar üzerindeki etkilerinin belirlenmesi, beslenmeye bağlı biyobelirteçlerin tanımlanması ve bireylerin farklı diyet modellerine verdikleri metabolik yanıtların değerlendirilmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Bu nedenle metabolomik, kişiselleştirilmiş beslenme uygulamalarının geliştirilmesi ve kronik hastalıkların erken tanısı ile önlenmesine yönelik araştırmalarda temel teknolojilerden biri olarak kabul edilmektedir (Goodacre, 2005; Verrips ve ark., 2001).

Biyoinformatik Teknolojisi ve Veri Toplanması

Biyoinformatik, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik gibi yüksek verimli "omik" teknolojilerden elde edilen büyük ölçekli biyolojik verilerin toplanması, depolanması, bütünleştirilmesi, analiz edilmesi ve yorumlanmasını sağlayan disiplinler arası bir bilim alanıdır. Biyoloji, bilgisayar bilimleri, istatistik, matematik ve yapay zekâ yöntemlerini bir araya getiren biyoinformatik yaklaşımlar, karmaşık biyolojik verilerin anlamlı bilgiye dönüştürülmesinde temel bir rol üstlenmektedir (Arıkan & Muth, 2023).

Günümüzde yeni nesil dizileme (Next-Generation Sequencing, NGS) ve diğer yüksek kapasiteli analiz platformları sayesinde çok büyük miktarda veri üretilmektedir. Bu veriler, gelişmiş biyoinformatik algoritmalar ve hesaplamalı analiz yöntemleri kullanılarak işlenmekte, kalite kontrolünden geçirilmekte, biyolojik yolaklarla ilişkilendirilmekte ve fonksiyonel olarak yorumlanmaktadır. Ayrıca elde edilen veriler, araştırmacıların erişimine açık ulusal ve uluslararası biyolojik veri tabanlarında standart formatlarda depolanarak bilimsel araştırmalarda yeniden kullanılabilmektedir.

Nutrigenomik araştırmalarında biyoinformatik teknolojileri; besin öğeleri ile genler arasındaki etkileşimlerin belirlenmesi, çoklu omik (multi-omics) verilerinin bütünleştirilmesi, yeni biyobelirteçlerin tanımlanması ve kişiselleştirilmiş beslenme modellerinin geliştirilmesinde kritik bir öneme sahiptir. Bu sayede bireylerin genetik özellikleri ile metabolik yanıtları birlikte değerlendirilerek hastalık riskinin öngörülmesi, erken tanı stratejilerinin geliştirilmesi ve bireye özgü koruyucu beslenme yaklaşımlarının oluşturulması mümkün olmaktadır. Başka araştırıcıların bu büyük veri tabanlarından faydalanabilmesi için elde edilen verilerin uluslararası standardizasyonu önemlidir. Yani veri tabanına girilen bilgiler, aynı objeler için aynı tanımlayıcı ifadeler olmalıdır. Bu amaçla gen ontoloji birliği bir sözlük geliştirmiştir. Kapsamlı bir gen bankasının oluşturulması ve bu gen bankasının uluslararası standardizasyonu genetik çalışmaları açısından büyük önem taşımaktadır (Nourazarain & Vaziri, 2025; The Gene Onotology Consortium, 2026).



Şekil.1. Genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, biyoinformatik şeması

Diyet-Hastalıklar İlişkisi

Tüketilen diyet bileşenlerinin tüketimininde bazı değişikliklkler yapılarak galaktozemi ve fenilketonüri gibi monogenik hastalıklar önlenebilmektedir (Russo ve ark., 2025; Cunningham ve ark., 2023; Mutch ve ark., 2005). Galaktozemi, galaktoz-1-fosfat uridiltransferaz (GALT) enziminin çekinik karakterinden dolayı meydana gelen bir metabolizma bozukluğu hastalığıdır. Galaktozun glikoza çevrilememesi sonucunda kanda galaktoz artışı meydana gelir ve bu durum zeka geriliğine neden olabilir. Fenilketönüri ise fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin eksikliğinden kaynaklanan bir hastalıktır. Kanda fenilalanin artışı söz konusudur ve bu durum nörolojik hasarlara sebep olabilir. Tüm bu hastalıkların tedavisinde beslenmeye dayalı alternatif yöntemler kullanılabilir. Poligonik hastalıklardan olan kanser, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ise genellikle biyolojik fonksiyon bozukluklarından dolayı ortaya çıkmaktadır. Bu tür hastalıkların önlenmesi, tüketilecek besinlerin sadece çeşidi değil, aynı öğünde hangi besinlerin birlikte tüketildiği de önem taşımaktadır. Çok sayıda biyoaktif gıda bileşeninin sağlık ve hastalıkların önlenmesi ile ilişkili olan hücresel olayların genetik ekspresyonlarını değiştirdikleri ifade edilmektedir. Bu sayede önerilen diyet reçeteleri ile tümör oluşumu ve davranışının değiştirilebileceği umut edilmektedir (35, 36).

Sonuç

Yüksek verimli omik teknolojilerindeki gelişmeler ve biyoinformatik alanındaki ilerlemeler, nutrigenomik araştırmalarının kapsamını önemli ölçüde genişletmiştir. Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik yaklaşımların bütüncül olarak değerlendirilmesi, besin öğelerinin moleküler düzeyde oluşturduğu biyolojik etkilerin daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasına olanak sağlamaktadır. Bu sayede bireylerin genetik özellikleri, metabolik profilleri ve çevresel faktörleri birlikte değerlendirilerek beslenmeye verilen bireysel yanıtlar daha doğru şekilde öngörülebilmekte, hastalık gelişim mekanizmaları daha iyi açıklanabilmekte ve yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi mümkün olmaktadır.

Nutrigenomikten elde edilen bilimsel veriler, kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarının geliştirilmesine önemli katkılar sağlayarak kronik hastalıkların önlenmesi, erken tanısı ve yönetiminde yeni fırsatlar sunmaktadır. Bununla birlikte bu hedeflere ulaşılabilmesi için genomik verilerin klinik, metabolik ve yaşam tarzı bilgileriyle birlikte değerlendirilmesi, büyük ölçekli biyolojik veri tabanlarının uluslararası standartlar doğrultusunda yönetilmesi ve gelişmiş biyoinformatik analiz yöntemlerinin etkin biçimde kullanılması gerekmektedir. Önümüzdeki yıllarda çoklu omik (multi-omics), yapay zekâ destekli veri analizi ve sistem biyolojisi yaklaşımlarının nutrigenomik araştırmalarına daha fazla entegre edilmesiyle, koruyucu hekimlik ve hassas (precision) beslenme uygulamalarının sağlık hizmetlerinde daha yaygın yer bulması beklenmektedir.

Bu nedenle nutrigenomik, moleküler biyoloji, biyoinformatik, klinik tıp, halk sağlığı ve beslenme bilimlerini bir araya getiren disiplinler arası araştırmaların en önemli çalışma alanlarından biri olmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Astley, SB., Elliott RM. (2024). The European Nutrigenomics organisation- linking genomics, nutrition and health research. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin*, 29, 254-261.

2. Ordovas, JM. (2006). Genetic interactions with dietinfluence the risk of cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr,* 83(2), 443-446.

3. Johnson, RL., Williams, SM., Spruill, IJ. (2006). Genomics, Nutrition, Obesity, and Diabetes. *J. Nurs. Scholarship*, 38(1), 11-18.

4. Nair, S., Pillai, MR. (2005). Human papillomavirus and disease mechanisms: relevance to oral and cervical cancers. *Oral Dis,* 11, 350–359.

5. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı Bakanlık Yayın No: 618, Ankara.1995-1999, s.2002.

6. World Health Organization. (2026, July 3). *Cancer*. Retrieved July 27, 2026, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cance

7. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians, 74*(3), 229–263. https://doi.org/10.3322/caac.21834

8. Ferguson, LR. (2006). Nutrigenomics: integrating genomic approaches into nutrition research. *Mol. Diagn. Ther,* 10(2), 101-108.

9. Kaput, J. (2005). Decoding the Pyramid: A Systems-Biological Approach to Nutrigenomics. *Ann. NY Acad.Sci,* 1055:64–79.

10. De Busk, RM. (2005). Nutrigenomics and the future of dietetics. *Nutr. Diet*, 62: 2-3.

11. Okasha, M., McCarron, P., McEwen, J., Smith, GD**.** (2002). Body mass index in young adulthood and cancer mortality; a retrospective cohort study, J.*Epil. Comm. Health*, 6:780–84.

12. Stover, PJ. (2006). Influence of human genetic variation on nutritional requirements. *Am. J. Clin. Nutr,* 83(2): 436-442.

13. Corthésy-Theulaz, I., Dunnen, JT., Ferré, P., Geurts, JMW., Müler, M., Belzen, N., Ommen, B. (2005). Nutrigenomics: The Impact of Biomics technology on Nutrition Research. *Ann. Nutr. Metab*, 49, 355-365.

14. Stover, PJ. (2004). Nutritional genomics. Physiol. *Genomics,* 2004,16, 161–165.

15. Sales, NMR., Pelegrini, PB., Goerch, GC. (2014). Nutrigenomics: definition and advances of this new sciences. J. *Nutr. Metab.* 202579.

16. Ordovas, JM., Mooser, V. (2004). Nutrigenomics and nutrigenetics. Genetics and molecular biology. *Curr. Opin Lipidol*, 15(2), 101-108.

17. Gıllıes, PJ. (2003). Nutrigenomics: The Rubicon ofmolecular nutrition. *J. Am. Diet Assoc*, 103, 50-55.

18. Trujillo, E., Davis, C., Milner, J. (2005). Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practise of dietetics. *Journal of the American Dietetic Association*.

19. Başaran, E., Aras, S., Cansaran-Duman, D. (2010). General outlook and applications of genomics, proteomics, and metabolomics. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi,* 67 (2), 85-96.

20. Sarwal, M & Alemi, F. (2005). Genomicsand Microarray. In: Lotze M and Thomson A (eds). Measuring Immunity Basic Science and Clinical Practise. Great Britain: Elsevier, 697-706.

21. Şahin, M & Çevik, D. (2005). Mikroarray teknolojisi ve bitkilerde uygulama alanları. *SDÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9-13.

22. Bal, SH & Budak, F (2013). Genomik, proteomik kavramlarına genel bakış ve uygulama alanları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 39(1), 65-69.

23. Petricoin, EF & Liotta, LA. (2003). Clinical applications of proteomics. *J Nutr,* 133:2476S–84S. [PubMed: 12840227]

24. Kussmann, M & Affolter, M. (2009). Proteomics at the center of nutrigenomics: comprehensive molecular understanding of dietary health effects. *Nutrition,* 25, 1085–93. [PubMed: 19665868].

25. Kurban S & Mehmetoğlu İ. (2010). Proteomik. *Yeni Tıp Dergisi*, 27, 70-75.

26. Singar, S., Nagpal, R., Arjmandi, B. H., & Akhavan, N. S. (2024). Personalized nutrition: Tailoring dietary recommendations through genetic insights. *Nutrients, 16*(16), 2673. https://doi.org/10.3390/nu16162673

27. Afman, L & Müller, M. (2006). Nutrigenomics: From Molecular Nutrition to Prevention of Disease. *J. Am. Diet. Assoc,* 106, 569-576.

28. Goodacre, R. (2005). Metabolomics-the way forward. *Metabolomics,* 1, 1-2.

29. Verrips, CT., Warmoeskerken, MMCG., Post, JA. (2001). General introduction to the importance of genomics in food biotechnology and nutrition. *Curr. Opin. Biotech,* 12, 483–487.

30. Arıkan, M., & Muth, T. (2023). Integrated multi-omics analyses of microbial communities: A review of the current state and future directions. *Molecular Omics, 19*(8), 607–623. https://doi.org/10.1039/D3MO00089C

31. Nourazarain, A., & Vaziri, Y. (2025). Nutrigenomics meets multi-omics: Integrating genetic, metabolic, and microbiome data for personalized

nutrition strategies. *Genes & Nutrition, 20*, 30. https://doi.org/10.1186/s12263-025-00790-9

32. The Gene Ontology Consortium. (2026). The Gene Ontology knowledgebase in 2026. *Nucleic Acids Research, 54*(D1), D1779–D1792. https://doi.org/10.1093/nar/gkaf1292

33. Russo, G. L., Puleo, S., Cavella, S., Scala, I., Fidaleo, M., & Di Monaco, R. (2025). *Advancements in food science for phenylketonuria (PKU) management: A comprehensive review*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 65*(16), 3208–3222. https://doi.org/10.1080/10408398.2024.2360075

34. Cunningham, A., Rohr, F., Splett, P., Mofidi, S., Bausell, H., Stembridge, A., Kenneson, A., & Singh, R. H. (2023). Nutrition management of PKU with pegvaliase therapy: update of the web-based PKU nutrition management guideline recommendations. *Orphanet journal of rare diseases*, *18*(1), 155. https://doi.org/10.1186/s13023-023-02751-0

35. Mutch, DM., Wahli, W., Williamson, G. (2005). Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of Nutrition. *FASEB J*, 19, 1602–161.

BÖLÜM 10

Travma Sonrası Stres Bozukluğunda (TSSB) Kapsamlı Nörobiyolojik Süreçler, Epigenetik Mekanizmalar, Klinik Görünüm ve Kanıta Dayalı Güncel Psikoterapi Yaklaşımları

Derya Kaya[1]

[1]Dr Ekrem Tok Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Adana, Türkiye

1. Giriş, Tarihsel Gelişim ve Epidemiyoloji

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB), bireyin yaşamını ya da fiziksel bütünlüğünü tehdit eden olağandışı ve ağır travmatik olaylar karşısında gösterdiği ruhsal ve bedensel tepkilerin kronikleşmesiyle karakterize edilen karmaşık bir psikiyatrik tablodur. Tarihsel süreçte savaş alanlarındaki askerlerde gözlenen "savaş yorgunluğu" (shell shock), "savaş nevrozu" veya "muharebe yorgunluğu" gibi terimlerle anılan bu klinik tablo, modern psikiyatride ilk kez 1980 yılında yayımlanan DSM-III ile birlikte resmi bir tanı kategorisi olarak ruh sağlığı yazınındaki yerini almıştır (American Psychiatric Association, 2013).

Epidemiyolojik çalışmalar, genel popülasyonda yaşam boyu en az bir travmatik olaya maruz kalma oranının oldukça yüksek olduğunu (%70 ila %80 arasında) göstermektedir. Ancak bu kadar yüksek maruziyet oranına rağmen, travma yaşayan bireylerin yalnızca %6 ila %9'unda tam kriterleriyle TSSB tablosu gelişmektedir (Yehuda ve ark., 2015). Bu durum, travmatik olayın şiddeti ve niteliğinin yanı sıra bireysel kırılganlık, genetik yatkınlık, nörobiyolojik altyapı ve çevresel faktörlerin etkileşiminin kritik bir önem taşıdığını açıkça ortaya koymaktadır.

2. TSSB'nin Kapsamlı Nörobiyolojisi ve Beyin Devreleri

Travmatik yaşantılar, beynin tehdit algılama, duygu düzenleme ve hafıza işleme devrelerinde yapısal ve işlevsel açıdan kalıcı değişikliklere neden olmaktadır. Bu nörobiyolojik süreç temel olarak amigdala, hipokampus ve prefrontal korteks üçgeninde şekillenmektedir:

2.1. Amigdala Hiperaktivitesi ve Korku Çemberi

Tehdit algısında ve korku koşullanmasında merkezi bir rol oynayan bazalateral amigdala, TSSB hastalarında sürekli aşırı uyarılmış (hiperaktif) bir durumdadır. Normal koşullarda bireyin tehlikeyi sezip tepki vermesini sağlayan bu mekanizma, TSSB'de en ufak bir nötr uyaranı dahi (örneğin ani bir ses veya kalabalık bir ortam) hayati bir tehdit olarak yorumlamasına yol açmaktadır (Pitman ve ark., 2012).

2.2. Prefrontal Korteks Hipofonksiyonu (Top-Down Kontrol Kaybı)

Ventromedial prefrontal korteks (vmPFC) ve anterior singulat korteks (ACC) gibi üst düzey bilişsel merkezler, amigdalanın ürettiği aşırı korku tepkilerini baskılamakla (üstten-aşağıya / top-down regülasyon) görevlidir. TSSB hastalarında bu kortikal bölgelerin gri madde hacminde belirgin azalma ve metabolik aktivite düşüklüğü saptanmıştır. vmPFC'nin işlevini yitirmesi, amigdalanın frenlenememesine ve hastanın duygularını kontrol edememesine neden olmaktadır (Shalev, Liberzon ve Marmar, 2017).

2.3. Hipokampal Atrofi ve Bağlamsal Bellek Bozukluğu

Hipokampus, anıların "zaman ve mekân" bağlamına oturtulmasından sorumludur. TSSB'de hipokampal hacimde gözlenen küçülme (atrofi), bireyin geçmişte yaşadığı travmatik olayı bugün hâlâ "şimdi ve burada" yaşanıyormuş gibi algılamasına; yani istemsiz anıların (flashback) ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (Yehuda ve ark., 2015).

2.4. Nöroendokrin Düzensizlikler ve HPA Aksı

Kronik stres durumunda kortizol seviyelerinin artması beklenirken, TSSB hastalarında hipotalamik düzeyde salınan corticotropin-releasing factor (CRF) artışına rağmen bazal kortizol düzeylerinin paradoksal olarak düşük olduğu bilinmektedir. Bu durum, glukokortikoid reseptörlerinin aşırı duyarlılaşması ve negatif geri bildirim mekanizmasının bozulmasıyla açıklanmaktadır. Buna ek olarak, norepinefrin (noradrenalin) seviyelerinin kronik yüksekliği, bireyin sürekli bir "savaş ya da kaç" alarm halinde kalmasını tetikler (Pitman ve ark., 2012).

3. Epigenetik ve Genetik Faktörler

TSSB gelişimindeki bireysel farklılıklar yalnızca kalıtımsal genetik havuzla açıklanamamakta; gen-çevre etkileşimini inceleyen epigenetik mekanizmalar büyük bir rol oynamaktadır. Epigenetik, DNA diziliminde herhangi bir değişiklik olmaksızın çevresel etkenler (örneğin çocukluk çağı istismarı veya ağır ihmal) nedeniyle genlerin ekspresyonunun (çalışma derecesinin) değişmesi sürecidir (Binder, 2011).

Literatürde özellikle **FKBP5** genindeki metilasyon değişikliklerinin, HPA aksının stres yanıt mekanizmasını doğrudan etkilediği gösterilmiştir. Erken dönem olumsuz yaşantıları olan genetik yatkınlığa sahip bireylerde bu genetik regülasyon bozulmakta, bu da ilerleyen yaşamda karşılaşılacak travmalara karşı direnci düşürerek TSSB gelişme riskini katbekat artırmaktadır (Binder, 2011; Yehuda ve ark., 2015).

4. Güncel ve Kanıta Dayalı Psikoterapi Yaklaşımları

Uluslararası klinik kılavuzlar (örneğin American Psychological Association [APA] ve International Society for Traumatic Stress Studies [ISTSS]), TSSB tedavisinde farmakoterapiden ziyade travma odaklı psikoterapileri ilk basamak tedavi olarak önermektedir (Foa ve ark., 2008). Bu doğrultuda en yüksek etki düzeyine sahip başlıca yaklaşımlar şunlardır:

4.1. Uzamış Maruz Bırakma Terapisi (Prolonged Exposure - PE)

Foa ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu yaklaşım, hastanın travmatik anılarıyla ve kaçındığı hatırlatıcılarla güvenli bir terapötik ortamda yüzleşmesini hedefler. Duygusal işlemleme teorisine dayanan PE, hastanın travmatik anısını

hayali olarak (in vivo ve imaginal süreçlerle) tekrar tekrar anlatmasını sağlar. Bu sayede korku yapısı bozulur, sönme (extinction) gerçekleşir ve hasta anının artık tehlikeli olmadığını deneyimler (Foa ve ark., 2008).

4.2. Göz Hareketleriyle Duyarsızlaştırma ve Yeniden İşleme (EMDR)

Francine Shapiro tarafından öne sürülen Adaptif Bilgi İşleme (AIP) modeline dayanan EMDR terapisi, hastanın travmatik anıya odaklandığı sırada ardışık çift yönlü uyaranlara (göz hareketleri, dokunsal veya işitsel uyarılar) maruz kalmasını içerir. Çift yönlü uyaranlar, sağ ve sol hemisferler arasındaki nöral entegrasyonu hızlandırarak amigdala düzeyinde kilitli kalmış işlenmemiş anının kortikal düzeyde yeniden işlenmesini ve adaptif bir şekilde anlamlandırılmasını kolaylaştırır (Shapiro, 2017).

4.3. Travma Odaklı Bilişsel Davranışçı Terapi (TF-CBT)

Bireyin travmatik olay sonrasında geliştirdiği "Ben tamamen zayıfım", "Dünya bütünüyle tehlikelidir" veya "Yaşanan felaket tamamen benim suçumdur" gibi işlevsel olmayan çarpık inançların (bilişsel hataların) saptanıp yapılandırılmasını kapsar. TF-CBT, hastaya bilişsel esneklik kazandırarak olay üzerindeki kontrol algısını yeniden yapılandırır ve eşlik eden yoğun suçluluk ve utanç duygularını hafifletir (Foa ve ark., 2008).

5. Komorbidite (Eşlik Eden Durumlar) ve Klinik Yönetim Zorlukları

Klinik pratikte TSSB, sıklıkla saf bir bozukluk olarak karşımıza çıkmamakta; vakaların büyük bir kısmına ek psikiyatrik tablolar eşlik etmektedir. Eşlik eden durumların başında Major Depresif Bozukluk (MDB), Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB), madde ve alkol kullanım bozuklukları (bireyin yaşadığı acıyı uyuşturmak amacıyla başvurduğu "self-medication" yani kendi kendine ilaçlama davranışı bağlamında) ile disosiyatif bozukluklar gelmektedir (Shalev, Liberzon ve Marmar, 2017). Bu komorbiditeler, tedavi uyumunu ciddi ölçüde düşürebilmekte ve iyileşme sürecini uzatabilmektedir. Dolayısıyla bütüncül ve multidisipliner bir tedavi planlaması şarttır.

6. Sonuç ve Klinik Perspektif

Travma Sonrası Stres Bozukluğu, modern psikiyatrinin ve nörobilimin kesişim kümesinde yer alan, bireyin biyolojik, psikolojik ve sosyal bütünlüğünü sarsan en karmaşık klinik tablolardan biridir. Bu bölüm boyunca ele alınan bulgular, TSSB'nin yalnızca psikolojik bir zorlanma olmadığını; aksine amigdala, hipokampus ve prefrontal korteks aksında gerçekleşen yapısal ve işlevsel bozulmaların, HPA aksı düzensizliklerinin ve epigenetik kodlanmaların bir yansıması olduğunu net bir şekilde ortaya koymaktadır.

Klinik pratikte karşılaşılan en büyük zorluk, bu biyolojik temelli alarm durumunun getirdiği kronikleşme eğilimi ve sıklıkla eşlik eden komorbiditelerdir (Major Depresyon, anksiyete bozuklukları ve madde kötüye kullanımı gibi).

Ancak nöroplastisite kavramı, beyin devrelerinin kalıcı olarak hasar gördüğü algısını yıkmakta; doğru ve kanıta dayalı müdahalelerle bu devrelerin yeniden yapılandırılabileceğini kanıtlamaktadır. Uzamış Maruz Bırakma Terapisi, EMDR ve Travma Odaklı Bilişsel Davranışçı Terapi gibi kılavuz destekli psikoterapiler; amigdala hiperaktivitesini baskılayan, hipokampal işlevleri onaran ve vmPFC'nin "top-down" kontrol mekanizmalarını yeniden tesis eden en güçlü klinik araçlarımızdır (Shapiro, 2017; Pitman ve ark., 2012).

Gelecekte nörogörüntüleme tekniklerinin gelişmesi, genetik ve epigenetik profilleme yöntemlerinin yaygınlaşması, "kişiselleştirilmiş tıp" yaklaşımını psikiyatriye entegre edecek ve her hastanın kendi özgün nörobiyolojik haritasına uygun tedavi protokollerinin oluşturulmasına zemin hazırlayacaktır. Sonuç olarak, TSSB tedavisindeki temel hedefimiz; hastanın geçmişin yıkıcı gölgesinde yaşamasını engellemek, travmatik anılarını "şimdi ve burada" olmaktan çıkarıp geçmişin güvenli birer hatırasına dönüştürmek ve bireyin yeniden kazanılmış bir psikolojik esneklikle geleceğe umutla bakmasını sağlamaktır.

Kaynaklar

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Publishing.

Yehuda, R., Hoge, C. W., McFarlane, A. C., Vermetten, E., Lanius, R. A., Nievergelt, C. M., ... & Stein, M. B. (2015). Post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15057.

Foa, E. B., Keane, T. M., Friedman, M. J., & Cohen, J. A. (Eds.). (2008). *Effective treatments for PTSD: Practice guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies*. Guilford Press.

Shalev, A., Liberzon, I., & Marmar, C. (2017). Post-Traumatic Stress Disorder. *The New England Journal of Medicine*, 376(25), 2459-2469.

Shapiro, F. (2017). *Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) Therapy: Basic Principles, Protocols, and Procedures* (3rd ed.). Guilford Publications.

Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., ... & Milad, M. R. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(11), 769-787.

Binder, E. B. (2011). The role of FKBP5, a coregulator of glucocorticoid receptor sensitivity, in the pathogenesis of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 36(2), 186-195.

BÖLÜM 11

Acil Serviste Nekrotizan Yumuşak Doku Enfeksiyonları: Erken Tanı, Antibiyotik Tedavisi ve Cerrahi Konsültasyon

Ünal Akdemir[1]
Hamit Hakan Armağan[2]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı
ORCID ID:0009-0009-8693-929X
[2] Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı
ORCID ID:0000-0002-5749-3753

1. Giriş ve Klinik Önemi

Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları (NYDE), deri, subkütan doku, fasya ve daha az sıklıkla kas dokusunu tutan, hızla ilerleyen ve hayatı tehdit eden bir enfeksiyon spektrumunu tanımlamaktadır. Klinisyenler arasında sıklıkla "nekrotizan fasiit", "Fournier gangreni", "Meleney sinerjistik gangreni" ve "progresif bakteriyel sinerjistik gangren" gibi anatomik veya klinik alt başlıklar kullanılmaktadır; ancak bu terminolojik çeşitlilik, temel patofizyolojik sürecin ortaklığını gizlememelidir. Acil tıp perspektifinden değerlendirildiğinde, bu ayrımların yönetim algoritmasını anlamlı biçimde değiştirmediği ve önceliğin tanısal gecikmeyi minimize etmek ile erken cerrahi müdahaleyi sağlamak olduğu vurgulanmalıdır.

Epidemiyolojik veriler, NYDE'nin görece nadir ancak son derece ölümcül bir durum olduğunu ortaya koymaktadır. Büyük popülasyon bazlı çalışmalar ve meta-analizler, genel mortalite oranlarının %25 ile %35 arasında seyrettiğini bildirmektedir; ancak bu oran, tanıdaki gecikme, altta yatan komorbidite yükü ve cerrahi debridmanın zamanlamasına bağlı olarak önemli ölçüde farklılık göstermektedir.(1, 2) İleri yaş, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu, immunsupresif tedavi ve obezite, mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak tutarlı biçimde raporlanmaktadır.(3)

Acil servis, NYDE yönetiminin merkezinde yer almaktadır. Tanısal altın standart olan cerrahi eksplorasyonun gerçekleştirilmesinden önce hastanın klinisyenle ilk temasını yaşadığı bu ortamda; hangi hastanın NYDE açısından yüksek riskli olduğunun belirlenmesi, görüntüleme yöntemlerinin uygun biçimde kullanılması, cerrahi ekiple erken iletişimin sağlanması ve ampirik antibiyotik tedavisinin gecikmeksizin başlatılması gibi kritik kararlar alınmaktadır. Bu süreçteki her bir dakikalık gecikmenin klinik sonuçları olumsuz etkilediğine dair yayınlanmış kanıtlar mevcuttur.(4)

2. Patofizyoloji ve Mikrobiyoloji

2.1. Enfeksiyonun Yayılım Mekanizması

NYDE'de hastalığın seyri, bakteri virulansı ile konak savunma mekanizmaları arasındaki dengenin hızla bozulmasına dayanmaktadır. Süreç tipik olarak deri bütünlüğündeki bir kırılma noktasından; küçük bir travma, cerrahi insizyon, enjeksiyon bölgesi veya idiopatik bir portalden başlar ve buradan subkütan alana yayılan bir enfeksiyon olarak ilerler. Yüzeysel fasyanın avasküler yapısı, bakteriyel proliferasyon ve toksin yayılımı için neredeyse dirençsiz bir ortam oluşturmaktadır. Anaerobların varlığında gaz üreten metabolizma devreye girmekte ve bu, krepitasyon ile görüntülemede saptanabilen subkütan gaz formasyonunu açıklamaktadır.

Mikrovasküler tromboz, NYDE patofizyolojisinin ayırt edici unsurudur. Bakteriyel toksinler ve konak kaynaklı sitokinler (özellikle TNF-α, IL-1β ve IL-

6) ile tetiklenen koagülasyon kaskadı, küçük damarların obliterasyonuna yol açmaktadır.(5) Bu durum, sistemik antibiyotik tedavisinin enfekte dokulara ulaşabilirliğini ciddi şekilde kısıtlamakta ve debridmanın vazgeçilmezliğini patolojik düzeyde açıklamaktadır. Pıhtılaşma-fibrinoliz dengesizliği, intravasküler koagülasyon bulgularına ve nihayetinde çoklu organ yetmezliğine zemin hazırlayabilmektedir.

2.2. Mikrobiyolojik Sınıflandırma

NYDE mikrobiyolojik açıdan dört temel tipe ayrılmaktadır; bu sınıflandırma, hem antimikrobiyal tedavinin yönlendirilmesi hem de klinik seyrin öngörülmesi bakımından değer taşımaktadır. Tip I, en yaygın form olup polimikrobiyal bir etiyolojiyi tanımlamaktadır. Aerob gram-negatif enterik basiller ve gram-pozitif kokların anaerobik organizmalar ile sinerjistik kombinasyonu, bu grubu karakterize etmektedir. Tip II ise çoğunlukla Grup A *Streptococcus* (GAS) veya daha az sıklıkla metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kökenli monomikrobiyal enfeksiyonları kapsamakta ve görünürde sağlıklı bireylerde de ortaya çıkabilmektedir.(6)

Tip III, deniz suyu maruziyeti veya çiğ kabuklu deniz ürünü tüketimi ile ilişkili *Vibrio vulnificus* ve *Aeromonas* türlerini içermekte; karaciğer hastalığı olan bireylerde özellikle fulminan bir seyir izlemektedir. Tip IV ise immunsuprese hastalarda görülen fırsatçı fungal enfeksiyonları tanımlamaktadır. Tüm bu tipler için mikrobiyolojik sınıflandırmanın klinik tabloya yansıması Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. NYDE Mikrobiyolojik Sınıflandırması ve Klinik Özellikleri

Tip	**Mikrobiyoloji**	**Sık Görüldüğü Durum**	**Mortalite**
Tip I (Polimikrobiyal)	Aerob + anaerob karışım (Streptococcus spp., E. coli, Bacteroides, Clostridium)	İmmunsupresyon, DM, abdominal cerrahi, perianal hastalık	%20–40
Tip II (Monomikrobiyal)	GAS (Streptococcus pyogenes), bazen MRSA	Sağlıklı bireyler, travma, küçük yaralanma	>%30; miyozit varlığında daha yüksek
Tip III (Gram-negatif)	Vibrio vulnificus, Aeromonas spp.	Deniz suyu maruziyeti, karaciğer hastalığı	%30–40
Tip IV (Fungal)	Candida, Zygomycetes / Mucor	Ağır immünsupresyon, malignite	>%50; immunsuprese hastalarda daha yüksek

Son yıllarda toplum kaynaklı MRSA'nın NYDE'deki rolü dikkat çekici biçimde artmıştır. Panton-Valentine lökosidin (PVL) üreten suşlar, deri ve

yumuşak doku enfeksiyonlarında özellikle genç, komorbid olmayan bireylerde giderek daha sık raporlanmaktadır.(7) Bu epidemiyolojik değişim, ampirik antibiyotik seçimini doğrudan etkilemekte ve MRSA kapsamının acil serviste daha geniş tutulması gerektiğini desteklemektedir.

3. Klinik Tanı: Acil Servis Perspektifi

3.1. Anamnez ve Fizik Muayene

NYDE'nin en önemli tanısal tuzağı, erken evrede görünümünün selülit veya derin doku absesi ile karışabilmesidir. Bu nedenle klinisyenin tanıya yönelik aktif bir şüphe eşiği koruması gerekmektedir. Orantısız ağrı yani klinik görüntüye kıyasla beklenenden çok daha şiddetli ağrı semptomun başlangıcından itibaren önemli bir uyarı işareti olarak kabul edilmektedir.(8) Bununla birlikte, diyabetik nöropati veya immünosupresyon varlığında ağrının atipik düzeyde kalabileceği ya da tamamen yokluğunda bile hastalığın ilerlemiş seyredebileceği unutulmamalıdır.

Fizik muayenede erken bulgular özellikle yanıltıcı olabilmektedir. Cildin eritematöz, ödemli ve ısı artışının olması, başlangıçta yüzeysel bir enfeksiyonla ayırt edilmeyi güçleştirmektedir. Bununla birlikte, krepitasyon, büllöz lezyonlar ve nekrotik alanlar varlığında klinisyen NYDE tanısını ön plana almalıdır.(9) Bu "sert klinik bulgular" hastaların yalnızca %7–44'ünde görülmekte olup olmaları halinde acil cerrahi eksplorasyon başlatılmalıdır; ancak yokluklarının tek başına tanıyı dışlamaya yetmediği unutulmamalıdır.

Bir diğer değerli klinik manüver olan "finger test", 2 cm'lik bir insizyon yapılarak derin fasya düzeyine inilmesi ve yüzeysel fasya boyunca parmak ile prob yapılması esasına dayanmaktadır. Kanama yokluğu, kötü kokulu "bulaşık suyu" kıvamında sıvı ve doku direncinin yokluğu pozitif test olarak kabul edilmekte, acil cerrahi eksplorasyon gereksinimine işaret eder.(8)

Sistemik toksisite bulguları yüksek ateş, taşikardi, hipotansiyon, mental değişiklik ilerleyen hastalığı işaret etmektedir ve sepsis kriterleri karşılanıyorsa eş zamanlı sepsis yönetimi başlatılmalıdır. Ancak sistemik bulguların başlangıçta görece hafif olması, tanıyı dışlamaz; NYDE'nin ilk birkaç saatinde hasta görece stabil görünüm sergileyebilir.

3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi ve LRINEC Skoru

Laboratuvar değerlendirmesi, NYDE şüphesini desteklemek için kullanılabilir; ancak tanıyı kesinleştirmez ve cerrahi konsültasyonu geciktirmek için bir gerekçe oluşturmaz. LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) skoru, C-reaktif protein (CRP), lökosit sayısı, hemoglobin, sodyum, kreatinin ve glukoz değerlerini birleştiren bir risk sınıflandırma aracıdır.(10) Ancak bu skorun yaygın kullanımına karşın bağımsız kohortlarda prospektif olarak doğrulanmadığı ve yazarların kendilerinin de benzer laboratuvar

bozukluklarının pek çok farklı durumda ortaya çıkabileceğini vurguladığı bilinmektedir.(1)

Tablo 2. LRINEC Skorlama Sistemi ve Risk Sınıflandırması

Parametre	Değer	Puan
CRP (mg/L)	<150	0
	≥150	4
Lökosit sayısı (×10⁹/L)	15–25	1
	>25	2
Hemoglobin (g/dL)	11–13.5	1
	<11	2
Sodyum (mEq/L)	<135	2
Kreatinin (mg/dL)	>1.6	2
Glukoz (mg/dL)	>180	1

Risk Sınıflaması	LRINEC Skoru
Düşük risk	≤5
Orta risk	6–7
Yüksek risk	≥8

LRINEC skorunun acil servis uygulamasında bazı önemli kısıtlılıkları mevcuttur. Yapılan meta-analizler, özgünlüğünün kabul edilebilir olmakla birlikte duyarlılığının sınırlı kaldığını ortaya koymuştur; düşük bir LRINEC skoru, NYDE tanısını güvenilir biçimde dışlamamaktadır.(11) Bu nedenle skor, klinik yargıyı destekleyici bir araç olarak değerlendirilmeli; negatif sonucun tanıyı dışlamada kullanılmasından kaçınılmalıdır. Laktat düzeyi ve prokalsitonin, NYDE özgül biyobelirteçleri olarak mevcut verilerde tutarlı biçimde yer almamakta; ancak sepsis şiddetinin ve organ hipoperfüzyonunun değerlendirilmesinde klinik fayda sunmaktadır.

3.3. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri arasında bilgisayarlı tomografi (BT), NYDE tanısında en yüksek duyarlılığa sahip non-invaziv modalite olarak öne çıkmaktadır. Subkütan gaz birikimi, fasyal planda sıvı koleksiyonu ve düzensiz kontrastlanma paterni, BT'de NYDE'ye özgü bulgular olarak kabul edilmektedir.(11, 12) Yapılan sistematik derleme ve meta-analizlere göre fasyal gaz varlığında BT duyarlılığı %88.5, tüm fasyal bulguların (gaz, ödem, kontrastlanma) birlikte değerlendirildiğinde ise %94.3'e ulaşmaktadır.(11) BT bulgularının duyarlılık ve özgüllükleri değişken olduğundan, görüntüleme sonuçları klinik bağlamdan bağımsız olarak yorumlanmamalı; yüksek klinik şüphe varlığında negatif BT sonucu tanıyı dışlamak için kullanılmamalıdır.

Kritik nokta şudur: negatif BT bulgusu, yüksek klinik şüphe varlığında tanıyı dışlamak için yeterli değildir ve cerrahi eksplorasyonu ertelememelidir. Düz grafide saptanan subkütan gaz görüntüsü, oldukça özgün olmakla birlikte görece geç bir bulgudur ve duyarlılığı düşük kalmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), fasyal tutulumun değerlendirilmesinde üstün yumuşak doku çözünürlüğü sunmaktadır; ancak görüntüleme süresi, hemodinamik instabilitesi olan hastalarda kullanımını kısıtlamaktadır. Genel ilke olarak, görüntüleme hiçbir koşulda cerrahi konsültasyonunu veya müdahaleyi geciktirme gerekçesi olarak kullanılmamalıdır.(13)

4. Tedavi

4.1. Cerrahi Müdahale

NYDE tedavisinde cerrahi debridman tartışmasız en kritik müdahaledir. Ampirik antibiyotik tedavisi, resüsitasyon ve yoğun bakım desteği zorunlu olmakla birlikte, cerrahi müdahale olmaksızın mortalite önlenemez düzeyde yüksek kalmaktadır. Bu nedenle acil serviste cerrahi konsültasyonun her türlü tanısal iş yükü veya görüntüleme protokolüyle arka arkaya başlatılması esastır.

Tanı ile ilk cerrahi müdahale arasındaki sürenin mortalite ile ters ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda gözlemsel çalışma yayınlanmıştır. Sistematik derleme ve meta-analizler, ilk 12 saat içinde gerçekleştirilen müdahalelerin mortaliteyi anlamlı biçimde düşürdüğünü; hatta 6 saat içinde müdahalenin daha da güçlü koruyucu etkisinin olduğunu bildirmektedir.(14) Septik şok tablosundaki hastalarda yapılan çalışmalar, tanıdan cerrahiye geçen sürenin 14 saati aşmasının bağımsız bir mortalite prediktörü olduğunu ortaya koymuştur.(4) Ancak bu çalışmaların büyük bölümünün gözlemsel nitelikte olduğu ve eşzamanlı klinik faktörlerin karıştırıcı etkisini tam olarak gidermediği göz önünde bulundurulduğunda, kesin bir terapötik pencere belirtmek güçtür. Bununla birlikte, cerrahi müdahalenin aciliyeti konusundaki konsensüs değişmemektedir.

Debridmanın kapsamı, enfeksiyonun yayılımı ve intraoperatif bulgularla belirlenmelidir; tüm cansız doku ve nekrotik fasya, sağlıklı kanayan sınırlara ulaşılana dek uzaklaştırılmalıdır. İlk debridman sonrasında 24 saat içinde planlı yeniden eksplorasyon önerilmekte olup ortalama operasyon sayısı hasta başına 3–4'tür.(1) Fournier gangreni gibi perineal tutulum durumlarında genişletilmiş rezeksiyonun fonksiyonel ve psikolojik yükü, multidisipliner yönetimi zorunlu kılmaktadır.

4.2. Antimikrobiyal Tedavi

Ampirik antibiyotik tedavisi, tanı koyulur koyulmaz kültür alındıktan hemen sonra başlatılmalıdır. Mevcut kılavuzlar ve uzman görüşleri, geniş spektrumlu bir ampirik rejimin tercih edilmesi konusunda hemfikirdir; ancak kullanılacak

spesifik ajanların seçimi kurumsal kültür paternlerine ve bireysel hasta özelliklerine göre kısmen farklılık gösterebilir.(6)

Polimikrobiyal NYDE için standart yaklaşım, gram-pozitif, gram-negatif ve anaerobik organizmalara yönelik kapsamlı bir kombinasyon rejimini içermektedir. Gram-pozitif MRSA kapsamı için vankomisin veya daptomisin, gram-negatif ve anaerobik kapsamı için piperasilin-tazobaktam ya da karbapenem önerilmektedir. Bu kombinasyona ek olarak klindamisin eklenmesi, toksin sentezini inhibe etmek amacıyla özellikle GAS ve Clostridium türleri şüphesi varlığında önemle önerilmektedir; bu mekanizma, bakterinin büyümesini değil ribozomal protein sentezini hedef almaktadır (Eagle fenomeni).(15)

Tablo 3. NYDE'de Ampirik Antibiyotik Rejimleri

Klinik Durum	**Önerilen Rejim**	**Notlar**
Polimikrobiyal NYDE (Tip I), ampirik	Vankomisin + Piperasilin-tazobaktam + Klindamisin VEYA Meropenem + Vankomisin + Klindamisin	Klindamisin toksin sentezini inhibe etmek amacıyla eklenir. MRSA riski değerlendirilmeli.
GAS Tip II NYDE	Penisilin G (yüksek doz) + Klindamisin	Klindamisin, Eagle fenomeni nedeniyle kritik öneme sahiptir.
MRSA şüphesi / kanıtı	Vankomisin VEYA Daptomisin	Vankomisinde ilaç izlemi
Vibrio vulnificus	Seftriakson + Doksisiklin VEYA Florokinolon + Doksisiklin	Deniz suyu / çiğ kabuklu deniz ürünleri maruziyeti sorgulanmalı.
Fungal bileşen şüphesi	Mikafungin veya Anidulafungin VEYA Amfoterisin B lipozomal	İmmünsuprese hastalarda veya yanıt alınamayanlarda düşünülmeli.

Vankomisin tedavisi alan hastalarda terapötik ilaç izlemi önerilmektedir. Güncel kılavuzlar, geleneksel trough düzeyi izlemi yerine AUC/MIC oranına dayalı doz ayarlamasını önermekte olup, hedef AUC/MIC değerinin 400–600 arasında tutulması amaçlanmaktadır.(16) İV İmmünoglobulin (IVIG) kullanımı, GAS kaynaklı toksik şok sendromu ile komplike NYDE vakalarında bazı otörler tarafından önerilmektedir; ancak mevcut kanıtların gözlemsel ve kısıtlı niteliği nedeniyle bu yaklaşım kılavuzlar arasında rutin bir standart olarak kabul görmemiştir.(17)

4.3. Hiperbarik Oksijen (HBO) Tedavisi

HBO tedavisinin NYDE yönetimindeki rolü tartışmalıdır. Yüksek parsiyel oksijen basıncı anaerobik bakterilerin çoğalmasını baskılayabilmekte, lökosit fonksiyonlarını iyileştirebilmekte ve yara iyileşmesini destekleyebilmektedir.(3, 18) Ancak HBO tedavisi mevcut hâliyle cerrahi debridmanın ve antimikrobiyal tedavinin yerini alamaz; uygun merkezlerde adjuvan bir seçenek olarak

değerlendirilebilir. Birincil tedaviyi geciktirme riski oluşturduğunda HBO transferi tercih edilmemelidir.

5. Acil Servis Yönetim Algoritması

NYDE yönetiminde zaman kritik bir değişken olduğundan, acil serviste paralel ve koordineli bir yaklaşım benimsenmesi zorunludur. Aşağıdaki algoritma (Tablo 4), klinikte uygulanabilirlik ön planda tutularak hazırlanmıştır; ancak hastaya özgü koşulların her adımda gözetilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

Tablo 4. NYDE Acil Servis Yönetim Algoritması

Adım	Eylem
1. Triyaj (0–10 dk)	Vital bulgular: Ateş >38.5°C veya <36°C, taşikardi, hipotansiyon → Yüksek öncelikli izolasyon ve monitorizasyon
2. Tanısal şüphe (0–20 dk)	Klinik değerlendirme: Orantısız ağrı, krepitasyon, büllöz lezyon, deri nekrozu → NYDE olasılığını düşün
3. Resüsitasyon (0–30 dk)	İV erişim (en az 2 büyük çaplı), idrar sondası, kristaloid sıvı resüsitasyonu, oksijen, sepsis protokolü
4. Laboratuvar & Görüntüleme (0–45 dk)	LRINEC parametreleri, kan kültürü (AB öncesi), BMP, koagülasyon; BT (mümkünse); cerrahi konsültasyonu geciktirme
5. Ampirik antibiyotik (ilk 1 saat)	Geniş spektrumlu rejim başla (bkz. Tablo 3); toksin inhibisyonu için klindamisin ekle
6. Cerrahi konsültasyon (acil)	Paralel konsültasyon; görüntüleme için cerrahi geciktirme KABUL EDİLEMEZ; "finger test" pozitifse acil cerrahi
7. Yoğun Bakım koordinasyonu	Erken YBÜ transferi: Sepsis, MOF belirtileri, geniş rezeksiyon beklentisi; HBO endikasyonu değerlendirme

6. Tartışmalı Alanlar ve Güncel Araştırma Gündemleri

6.1. Tanı Gecikmesinin Ölçülmesi

"Tanı gecikmesi" NYDE mortalitesinin kritik belirleyicisi olarak tanımlanmaya devam etmektedir; ancak bu gecikmenin; semptom başlangıcından acil servis başvurusuna kadar geçen sürede mi, acil servise başvurudan cerrahi müdahaleye kadar geçen sürede mi, yoksa birinci basamak temas noktasından ameliyathaneye kadar geçen sürede mi ölçüleceği tartışmalıdır. Bu farklı tanımlar, literatürdeki çalışmaların doğrudan karşılaştırılmasını güçleştirmekte ve optimal zaman aralıklarına ilişkin konsensüsü kısıtlamaktadır.

6.2. Biyobelirteçler ve Erken Tanı

NYDE için özgün ve duyarlı bir biyobelirteç ya da biyobelirteç panelinin tanımlanması, aktif bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. LRINEC'e ek olarak prokalsitonin, laktat, D-dimer ve bazı sitokin profillerinin tanısal değeri araştırılmaktadır. Mevcut kanıtlar bu belirteçlerin hiçbirinin tek başına yeterli

duyarlılık ve özgünlüğe ulaşamadığına işaret etmektedir; kombinasyonların araştırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç sürmektedir.

6.3. MRSA ve Dirençli Patojenler

Toplum kaynaklı MRSA'nın NYDE'deki prevalansı coğrafi bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir; dolayısıyla ampirik MRSA kapsamının genişliği, kurumsal verilere dayalı olarak bireyselleştirilmelidir. Kolistin ve imipenem gibi son sıra ajanlara dirençli organizmaların NYDE vakalarında raporlanmaya başlaması, antimikrobiyal yönetim programlarının bu alanda da etkin biçimde işletilmesinin önemine dikkat çekmektedir.

6.4. Rekonstrüksiyon Zamanlaması ve Deri Greftleme

Geniş debridman sonrası yaranın kapatılması ve rekonstrüksiyonun zamanlaması, literatürde standardize edilmemiştir. Deri greft uygulamasının optimal zamanlaması ve negatif basınçlı yara terapisinin (NPWT/VAC) rutin kullanımı, mevcut kanıtlar yetersiz olduğundan klinik deneyime ve bireysel karar verme sürecine bırakılmaktadır.

7. Geleceğe Yönelik Perspektifler ve Araştırma Boşlukları

NYDE alanındaki araştırma boşlukları, hem tanı hem de tedavi boyutlarında belirgindir. Tanısal alanda, erken evrede NYDE'yi selülitten ayırt edebilecek non-invaziv bir görüntüleme protokolünün veya biyobelirteç panelinin geliştirilmesi kritik bir ihtiyaç olarak öne çıkmaktadır. Yapay zeka destekli görüntü analizi ve makine öğrenmesi algoritmalarının bu amaçla kullanımı, ön çalışmalar düzeyinde araştırılmaya başlanmıştır; ancak klinik validasyona ihtiyaç duyulmaktadır.

Tedavi alanında, IVIG ve diğer immünomodülatör ajanların randomize kontrollü çalışmalar aracılığıyla değerlendirilmesi güçlükler (hastalığın nadir görülmesi, heterojen popülasyon ve etik kısıtlılıklar) içermektedir; bu durum, kanıt kalitesinin kısıtlı kalmaya devam etmesine yol açmaktadır. Faj terapisi, antimikrobiyal peptidler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi yenilikçi yaklaşımlar, şimdilik teorik düzeyde kalmakla birlikte enfeksiyöz hastalık araştırmalarının genel gündeminde yerini korumaktadır.

Organizasyonel düzeyde ise NYDE protokolleri için multidisipliner simülasyon eğitimi ve hız testi, acil tıp eğitiminde giderek daha fazla ilgi görmekte ve erken tanı sürelerini kısaltmaya yönelik umut verici sonuçlar bildirmektedir.

Kaynakça

1. Hakkarainen TW, Kopari NM, Pham TN, Evans HL. Necrotizing soft tissue infections: review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes. Current problems in surgery. 2014;51(8):344-62.
2. Sartelli M, Guirao X, Hardcastle TC, Kluger Y, Boermeester MA, Raşa K, et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. World Journal of Emergency Surgery. 2018;13(1):58.
3. Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. Clin Infect Dis. 2007;44(5):705-10.
4. Boyer A, Vargas F, Coste F, Saubusse E, Castaing Y, Gbikpi-Benissan G, et al. Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. Intensive care medicine. 2009;35(5):847-53.
5. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections. New England Journal of Medicine. 2017;377(23):2253-65.
6. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases. 2014;59(2):e10-e52.
7. Otto M. Community-associated MRSA: what makes them special? International Journal of Medical Microbiology. 2013;303(6-7):324-30.
8. Wong C-H, Wang Y-S. The diagnosis of necrotizing fasciitis. Current opinion in infectious diseases. 2005;18(2):101-6.
9. Hasham S, Matteucci P, Stanley PR, Hart NB. Necrotising fasciitis. Bmj. 2005;330(7495):830-3.
10. Wong C-H, Khin L-W, Heng K-S, Tan K-C, Low C-O. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. Critical care medicine. 2004;32(7):1535-41.
11. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Rochwerg B, Kyeremanteng K, Seely AJ, et al. Necrotizing soft tissue infection: diagnostic accuracy of physical examination, imaging, and LRINEC score: a systematic review and meta-analysis. 2019. p. 58-65.
12. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab WC. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. Journal of the American College of Surgeons. 2009;208(2):279-88.

13. Goh T, Goh L, Ang C, Wong C. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. Journal of British Surgery. 2014;101(1):e119-e25.

14. Nawijn F, Smeeing DP, Houwert RM, Leenen LP, Hietbrink F. Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. World Journal of Emergency Surgery. 2020;15(1):4.

15. Stevens D, Laine B, Mitten J. Comparison of single and combination antimicrobial agents for prevention of experimental gas gangrene caused by Clostridium perfringens. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1987;31(2):312-6.

16. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. American journal of health-system pharmacy. 2020;77(11):835-64.

17. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated patients with streptococcal toxic shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 2018;67(9):1434-6.

18. Levett DZ, Bennett MH, Millar I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015(1).

BÖLÜM 12

Diş Hekimliğinde Trigeminal Nevraljiye Yaklaşım

Ahmet Ferhat Büyükdeniz[1]

[1]Uzm. Dt., Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, ORCID: 0009-0003-0204-4090

1. GİRİŞ

Trigeminal nevralji (TN), trigeminal siniri etkileyen, tek taraflı seyreden ve yoğun, epizodik, şok benzeri yüz ağrısı ile karakterize bir nöropatik ağrı durumudur. Bu ağrı atakları günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkileyebilmekte; hastaların yaşam kalitesinde fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan belirgin azalmaya yol açabilmektedir. TN hastalarında anksiyete, depresyon ve uyku kalitesinde bozulma gibi eşlik eden sorunların daha sık görülmesi, hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır(1,2). Ağrı atakları ani bir şekilde başlar ve birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar uzayabilir(3). Ağrı; yüz, dudaklar veya ağız mukozasındaki duyusal uyaranlar ya da yüzün belirli fonksiyonel hareketleri sırasında tetiklenebilmekte ve periferik trigeminal sinirin yaralanması veya inflamasyonunu takiben ortaya çıkan, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir durum olarak seyretmektedir(4). TN, trigeminal siniri etkileyen bozukluklardan biri olup , klasik, sekonder ve idiyopatik olmak üzere üç ana tipe ayrılmaktadır(5). TN ile en sık ilişkilendirilen radyolojik bulgu, posterior fossada kök giriş bölgesinde trigeminal sinirin nörovasküler kompresyonudur. Multipl sklerozlu (MS) hastaların %4'üne kadarında TN görülebilmektedir (1). TN'li hastaların küçük bir kısmında ise tümör veya arteriovenöz malformasyon gibi trigeminal sinire kompresyon yapan yapısal lezyonlar saptanır ve bu durum sekonder TN olarak tanımlanır. Nörovasküler kompresyonun gösterilemediği olgular ise idiyopatik TN olarak sınıflandırılmaktadır(6).

2.Trigeminal Sinirin Yapısı

Kraniyofasiyal bölgeden kaynaklanan duyusal bilgiler, trigeminal sinir (V) ve trigeminal ganglionlar gibi periferik yapılar ile trigeminal beyin sapı duyusal nükleer kompleksi gibi merkezi yapılardan oluşan trigeminal duyu sistemi aracılığıyla iletilir. Trigeminal sinir üç ana dala ayrılır: oftalmik (V1), maksiller (V2) ve mandibular (V3). Meninksler ve kornea başta olmak üzere başın üst bölgesi ağırlıklı olarak oftalmik dal tarafından innerve edilir. Üst dudak, maksiller dişler ve oral mukoza maksiller dalın innervasyon alanındayken; mandibular dal mandibula, alt dudak, oral mukoza ve mandibular dişlerin duyusunu sağlar. V1 ve V2 dalları tamamen duyusal liflerden oluşurken, V3 dalı çiğneme kaslarının innervasyonundan sorumlu motor lifleri de içerir. Trigeminal siniri oluşturan lifler fonksiyonel olarak nosiseptif lifler ve düşük eşikli mekanoreseptörler olarak sınıflandırılmaktadır(7).

3. Oluşma Mekanizması

3.1 Klasik Trigeminal Nevralji

Klasik trigeminal nevralji (TN), en sık trigeminal sinirin ponsa giriş bölgesinde, çoğunlukla üst serebellar arterin neden olduğu nörovasküler kompresyon sonucu ortaya çıkar(8-10). Bu kompresyon, sinir liflerinde

demiyelinizasyona yol açarak ektopik impuls oluşumuna ve anormal sinirsel iletime neden olur(11-12). Nörovasküler kompresyon hipotezi, mikrovasküler dekompresyon uygulanan cerrahi girişimler sonrasında hastaların büyük bir kısmında kalıcı ağrı rahatlaması elde edilmesiyle desteklenmektedir(13-15).

Devor ve ark. tarafından öne sürülen "ateşleme hipotezi", trigeminal nevraljinin karakteristik özelliği olan paroksismal ağrı ataklarını, sinir kökünde meydana gelen yapısal değişikliklerle ilişkilendirmeyi amaçlamaktadır. Bu hipoteze göre, trigeminal sinir kökünde oluşan hasar sonrasında kısmen zedelenmiş nöronlar, uyarana bağlı ani bir aktivite patlaması başlatarak hiperuyarılabilir hâle gelir. Sinir liflerinin kök sıkışma bölgesinde birbirine fiziksel olarak yakın olması, bu nöronları çapraz uyarılmaya daha duyarlı kılar. Tetikleyici bir uyaran sonrasında nöronal aktivitede ortaya çıkan ani artış, komşu nöronların da devreye girmesine neden olur ve böylece elektriksel aktivite hızla birikir. Bu süreç, miyelin kılıfın hasar görmesi ve sinir liflerinin birbirleriyle yakın temas hâlinde bulunması nedeniyle nöronlar arasında gelişen efaptik etkileşimlerle daha da güçlenebilir(16,17).

Trigeminal aferentlerde ektopik aktivitenin ortaya çıkmasında voltaj kapılı sodyum kanallarının (VGSC'ler) kritik bir rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. İnfraorbital sinirin konstriksiyonu ile oluşturulan trigeminal nevralji modellerini kullanan çeşitli preklinik çalışmalar, VGSC'lerde belirgin bir düzenlenme bozukluğu geliştiğini göstermiştir. Bu bozukluk, Nav1.3 kanallarının yukarı regülasyonu ve Nav1.7 kanallarının aşağı regülasyonu ile karakterizedir(18,19). Bu bulgular, trigeminal nevraljili hastalarda voltaj kapılı sodyum kanallarında benzer bir düzenlenme bozukluğu profilinin bulunduğunu ortaya koyan klinik çalışmalarla da uyumludur(20,21).

TN'nin preklinik bir modelinde (yani infraorbital sinirin konstriksiyonu) voltaj kapılı potasyum kanalı Kv7.2'nin düzenlenmesinde bir bozulma bildirilmiştir ve bunun, bu modelle ilişkili soğuk allodini/hiperaljezi gelişiminde kilit bir faktör olduğu düşünülmektedir.Özellikle, konstriksiyon uygulanan hayvanların infraorbital sinirinde Kv7.2 kanalının yukarı regülasyonu gözlenmiştir. Yazarlar, bunun sinir hasarı sonrasında nöronların uyarılabilirliğini azaltmaya yönelik kompansatuvar bir mekanizma olarak işlev görebileceğini öne sürmüşlerdir(22,23).

3.2 Demiyalizan Hastalıklar

Nörovasküler kompresyon trigeminal nevralji olgularının çoğundan sorumlu olmakla birlikte, multipl skleroz gibi primer demiyelinizan hastalıklar da TN semptomlarının gelişimine yol açabilmektedir. Multipl sklerozlu bireylerin nöropatik ağrı geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bilinmekte olup, bu hastalarda trigeminal nevralji görülme olasılığının genel popülasyona kıyasla yaklaşık yirmi kat arttığı bildirilmektedir(24,25). MS hastalarında trigeminal

sinir üzerinde eşlik eden nörovasküler kompresyonun varlığı, mekanik ve inflamatuvar süreçler aracılığıyla demiyelinizasyonu hızlandırarak trigeminal nevralji semptomlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir(26,27).

3.3 Merkezi ağrı ile ilişkili devrelerin duyarlılaşması ve işlev bozukluğu

Merkezi duyarlılaşma, nosiseptif sistemin aşırı uyarılabilir hâle gelmesiyle karakterize edilen bir süreç olup çeşitli kronik ağrı durumlarıyla ilişkilendirilmiştir(28,29). Elektrofizyolojik yöntemler ve ileri fonksiyonel görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde, günümüzde TN hastalarında merkezi nosiseptif ve duygulanımsal süreçlerdeki duyarlılaşma ayrıntılı biçimde değerlendirilebilmektedir.

TN hastalarında nosiseptif sinyal iletiminin arttığı gösterilmiştir. Kronik yüz ağrısının eşlik ettiği TN olgularında yapılan elektrofizyolojik kayıtlarda, Obermann ve arkadaşları ağrı ile ilişkili uyarılmış potansiyellerin, semptomatik ve asemptomatik tarafların her ikisinde ve tüm trigeminal dallarda anlamlı düzeyde arttığını bildirmiştir(30). Bu bulgu, yalnızca trigeminal yolun değil, aynı zamanda supraspinal ağrı modüle edici devrelerin de duyarlılaşmasının TN patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

4. Trigeminal Nevralji Semptomları

TN, trigeminal sinirin bir veya daha fazla dalının dağılım alanında ortaya çıkan, genellikle tek taraflı, kısa süreli ancak tekrarlayıcı şiddetli ağrı ataklarıyla karakterizedir. Ağrı çoğunlukla keskin, saplanıcı, elektrik çarpması veya şimşek çakması benzeri nitelikte; ani başlangıçlı, yüzeyel ve yoğun olarak tanımlanır. Ataklara zaman zaman yüz kaslarında istemsiz kasılmalar veya tik benzeri spazmlar eşlik edebilir; bu klinik özellik nedeniyle hastalık erken dönemde “tic douloureux” olarak adlandırılmıştır. Ağrı atakları kendiliğinden ortaya çıkabildiği gibi konuşma, çiğneme, yüz yıkama, saç tarama, diş fırçalama, tıraş olma, hafif dokunma ya da soğuk hava teması gibi günlük ve zararsız uyaranlarla da tetiklenebilir. Ataklar gün içinde defalarca görülebilir ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde ağrının sıklığı, süresi ve şiddeti artma eğilimi gösterebilir(31-33).

TN’nin sıklıkla zararsız uyaranlarla tetiklendiği bilinmekle birlikte, bazı çalışmalarda hastaların küçük bir bölümünün gövdenin fleksiyonu, sıcak ya da soğuk yiyecek ve suyla temas, yüksek sesle konuşma veya göz hareketleri gibi daha alışılmadık tetikleyici manevralar bildirdiği gösterilmiştir(34). Hastaların yaklaşık üçte birinde, ataklar sırasında ipsilateral tarafta konjonktival sulanma ve/veya enjeksiyon gibi otonom belirtiler eşlik edebilmektedir(35,36).

Buna ek olarak, etkilenen trigeminal sinir dallarının dağılım alanında ödem ve lokal kızarıklık gibi bulgular da bildirilmektedir(37). TN, yalnızca fiziksel ağrıya yol açmakla kalmayıp, aynı zamanda hastalarda belirgin bir psikososyal yük oluşturabilmekte ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. TN’li bireylerde anksiyete ve depresyon sıklığının genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmektedir(1,38).

TN hastalarında ağrısız dönemlerin süresi birkaç günden yıllara kadar değişkenlik gösterebilmektedir (39). Ağrı ataklarının spontan remisyonu öngörülemeyen bir şekilde ortaya çıkabilmekte olup, bu durum hastalığın doğal seyrinin belirsizliğine katkıda bulunmaktadır (40). Bildirilen verilere göre, ortalama aktif dönem yaklaşık 50 gün sürmekte; bunu aylar (%36), haftalar (%16) veya günler (%16) süren remisyon dönemleri izlemektedir. Hastaların yalnızca %6'sında bir yıldan uzun remisyonlar gözlenirken, yaklaşık %20'sinde ağrı ataklarının kesintisiz olarak devam ettiği bildirilmektedir(41).

5. Trigeminal Nevralji Ayırıcı Tanısı

Klasik trigeminal nevralji tanısının konulabilmesi için, trigeminal sinirin bir veya daha fazla dalının dağılım alanıyla sınırlı, bu alanın dışına yayılım göstermeyen, tek taraflı yüz ağrısı ile seyreden ve tekrarlayıcı özellikte en az üç paroksismal ağrı atağının varlığı gerekmektedir. Bu ataklar genellikle bir saniyeden kısa süreden iki dakikaya kadar sürebilmekte; şiddeti yüksek, elektrik çarpması benzeri, fırlayıcı, bıçak saplanır tarzda ya da keskin nitelikte ağrı ile karakterize olmaktadır. Ağrı ataklarının, etkilenen trigeminal sinir alanı içerisinde yer alan zararsız uyaranlarla tetiklenmesi tanı açısından önemli bir özelliktir (10).

TN ile klinik olarak karışabilen çeşitli ağrılı yüz hastalıkları bulunmaktadır ve hastalığın görece nadir görülmesi tanının gecikmesine neden olabilmektedir. Dentoalveolar ya da kas-iskelet sistemi kaynaklı bazı ağrı durumları TN'den genellikle kolaylıkla ayırt edilebilirken; bazı baş ağrısı ve migren tipleri ile postherpetik nevralji ve glossofaringeal nevralji gibi nöropatik ağrı sendromları ayırıcı tanıda daha dikkatli bir değerlendirme gerektirmektedir (Tablo 1). TN'yi diğer orofasiyal ağrı türlerinden ayıran temel özellikler, ağrı ataklarının kısa süreli ve paroksismal olması, tek taraflı seyretmesi ve trigeminal sinirin bir veya daha fazla dalının dağılım alanı ile sınırlı kalmasıdır. Ayırıcı tanı sürecinde, özellikle bilateral tutulum gösteren olgularda veya genç hastalarda multipl skleroz olasılığı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır(32,33).

Tablo 1. Trigeminal nevraljinin diğer orofasiyal ağrı türlerinden ayırıcı tanısı

Nöropatik Ağrılar	Glossopharyngeal neuralgia Nervus intermedius neuralgia Post-herpetic neuralgia Post-traumatic trigeminal neuropathy Painful trigeminal neuropathies Atypical odontalgia Burning mouth syndrome
Trigeminal Otonomik Sefalaljiler	Paroxysmal hemicrania Cluster headache Hemicrania continua

6. Trigeminal Nevraljinin Epidemiyolojisi

TN'nin yaşam boyu prevalansının %0,16–0,3 arasında olduğu tahmin edilmekte (42), yıllık insidansının ise 100.000 kişi-yıl başına 4–29 olgu arasında değiştiği bildirilmektedir (43). Hastalık, kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmekte olup kadın/erkek oranı yaklaşık 3:2'dir. TN insidansı yaşla birlikte artış göstermekte; erişkin serilerde ortalama başlangıç yaşı 53–57 yıl arasında bildirilirken, olguların bildirilen yaş aralığı 24–93 yıl arasında değişmektedir(44).

7. Trigeminal Nevraljinin Tedavisi

7.1 Farmakolojik Tedavi

TN için kullanılan koruyucu tedavi seçenekleri uzun süredir klinik uygulamada yer almakla birlikte, bu yaklaşımlara ilişkin kanıtların genel olarak düşük kalitede olduğu ve yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışma sayısının sınırlı olduğu görülmektedir.

TN hastalarında ağrı kontrolü için kullanılan başlıca farmakolojik ilaç grubu antikonvülzanlardır(Tablo 2). Karbamazepin (CBZ) ve okskarbazepin (OXC) birinci basamak tedavi olarak önerilmesine rağmen, TN'de bu iki ilacın karşılaştırmalı etkinliğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Bu ilaçlardan biri diğerine geçilerek kullanılabileceği gibi, pregabalin, gabapentin, topiramat ve/veya baklofen ile kombine edilebilir (45,46).

Karbamazepin, TN'ye bağlı ağrı semptomlarının azaltılmasında yüksek etkinlik gösteren bir ajandır ve tedavi edilen hastaların yaklaşık %70'inde anlamlı ağrı kontrolü sağlamaktadır. Bu bulguyla uyumlu olarak, TN tedavisinde karbamazepin için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (number needed to treat, NNT) 1,8 olarak bildirilmiştir(47).

Bununla birlikte, karbamazepinle uzun süreli tedavi; uyku hâli, yorgunluk, baş dönmesi, bulantı ve kusma, ataksi, renal ve hepatik toksisite ile alerjik reaksiyonlar gibi çeşitli yan etkilerle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, hastaların yaklaşık %50'sinde zaman içinde semptomların yeniden ortaya çıkabildiği bildirilmiştir(48).

Sistemik tedavilere alternatif veya tamamlayıcı olarak, trigeminal nevralji yönetiminde lokal tedavi yaklaşımlarının da yararlı olabileceği bildirilmiştir. Özellikle tetik bölgelerine uygulanan botulinum toksin enjeksiyonlarının, düşük yan etki profili ile kısa sürede belirgin ağrı kontrolü sağladığına dair bulgular mevcuttur(49). Aynı doğrultuda, ağrının hissedildiği alana lokal olarak uygulanan kapsaisinin, bazı klinik çalışmalarda olumlu ve umut verici sonuçlar ortaya koyduğu ifade edilmiştir(50).

Periferik sinir blokları ve lokal anesteziklerin farklı uygulama yöntemleri, bazı TN hastalarında ağrı kontrolüne katkı sağlayabilir ve sistemik tedavilere bağlı yan etkilerin azalmasına yardımcı olabilir. Ancak, TN tedavisinde lokal

olarak uygulanan bu yöntemlerin etkinliğini destekleyen yüksek kaliteli kanıtlar halen sınırlıdır(51,52).

Tablo 2. Trigeminal nevraljinin farmakolojik tedavi seçenekleri(Lambru, G. ve diğerlerinden uyarlanmıştır(53).

İlaç	Doz Aralığı	Kullanım sıklığı	Olası Yan Etkiler
Karbamazepin	200-1200 mg	Günde 2-4 kez	Baş dönmesi, uyuşukluk, yorgunluk, ataksi, çift görme, bulantı, bilişsel yavaşlama, hiponatremi
Okskarbazepin	300-1800 mg	Günde 4 kez	Baş dönmesi, uyuşukluk, yorgunluk, bulantı, ataksi, hiponatremi
Lamotrigin	25-400 mg	Günde 2 kez	Baş dönmesi, uyuşukluk, yorgunluk, baş ağrısı, mide-bağırsak semptomları
Gabapentin	300-3600 mg	Günde 3 kez	Baş dönmesi, kafa karışıklığı, yorgunluk, ataksi, enfeksiyon riskinde artış, gastrointestinal semptomlar
Pregabalin	150-600 mg	Günde 2 kez	Baş dönmesi, kafa karışıklığı, ataksi, enfeksiyon riskinde artış, gastrointestinal semptomlar
Baklofen	15-90 mg	Günde 3 kez	Kafa karışıklığı, baş dönmesi, uyuşukluk, mide-bağırsak semptomları, öfori

7.2 Trigeminal Nevraljinin Cerrahi Tedavisi

Cerrahi tedavi, trigeminal nevraljiye bağlı semptomların günlük yaşamı belirgin şekilde kısıtladığı, medikal tedaviye yanıt vermeyen veya tekrarlayan olgularda ya da ilaçlara bağlı tolere edilemeyen yan etkilerin geliştiği durumlarda gündeme gelmektedir. TN'de cerrahi yaklaşımlar; trigeminal sinirin fonksiyonunu korumayı hedefleyen non-ablâtif dekompresyon yöntemleri ile duysal iletinin ortadan kaldırılmasını amaçlayan ablâtif girişimler olarak iki ana grupta değerlendirilmektedir(54).

Mikrovasküler dekompresyon (MVD), trigeminal nevraljinin temelinde trigeminal sinir kökü üzerine uygulanan damar kaynaklı basının yer aldığı

görüşüne dayanmaktadır. Bu cerrahi yaklaşımda amaç, sinir ile komşu arter veya ven arasındaki temasın ortadan kaldırılması yoluyla mekanik kompresyonun giderilmesidir(55).

Gamma Knife radyocerrahisi, posterior fossada trigeminal sinir kök giriş bölgesini hedefleyen yüksek odaklı radyasyon ışınları kullanılarak uygulanır ve sinir iletimini fonksiyonel olarak kesmeyi amaçlar. Minimal invaziv bir yöntem olması sayesinde genel anestezi gerektirmez, çoğu hastada aynı gün taburculuk mümkündür ve açık cerrahi girişimlere bağlı komplikasyon riskleri büyük ölçüde ortadan kaldırılır(56).

Ablâtif yöntemler, trigeminal gangliona yönelik olarak uygulanan tüm perkütan girişimleri kapsamakta olup; başlıca gliserol rizotomi, radyofrekans termokoagülasyon ve perkütan balon kompresyonu tekniklerinden oluşur. Bu yaklaşımların temel amacı, trigeminal sinir kökü veya ganglion düzeyinde kontrollü hasar oluşturarak ağrı iletiminden sorumlu aferent liflerin iletisini azaltmak ya da ortadan kaldırmaktır(57).

8. Diş Hekimlerinin Trigeminal Nevraljiye Yaklaşımı Nasıl Olmalıdır

TN'nin orofasiyal bölgeyi etkilemesi, hastalığın bu bölgede sık görülen diğer ağrı kaynaklarıyla, özellikle diş ağrısı ve temporomandibular eklem (TMJ) bozukluklarıyla karıştırılmasına ve yanlış tanıya yol açabilmektedir. Orofasiyal ağrının en yaygın nedeni diş çürüğü olduğundan, tanı sürecinde en sık rol alan sağlık profesyonelleri diş hekimleridir. Hastaların farklı ağrı yakınmalarıyla diş hekimine başvurması, bu alandaki çeşitli ağrı tiplerinin doğru ayırt edilmesi ve uygun şekilde yönetilmesi sorumluluğunu diş hekimlerine yüklemektedir(58,59).

Yapılan bir retrospektif çalışmada, TN hastalarında yanlış tanıya bağlı olarak gereksiz ve tekrarlayan diş çekimlerinin sık görüldüğü, bu çekimlerin önemli bir bölümünün hasta talebiyle gerçekleştirildiği bildirilmiştir. Bu bulgular, gereksiz invaziv işlemleri önlemek için diş hekimlerinin TN tanısı konusundaki eğitim gereksinimini ve ortaya çıkan etik sorunları vurgulamaktadır(60).

Geç tanı, geri dönüşü olmayan dental girişimler ve yetersiz bilgilendirme; hastada güven ve umut kaybına yol açarak hayal kırıklığına ve zamanla klinik depresyona uzanan bir süreci tetikleyebilir(61).

Dental kaynaklı ağrılar çoğunlukla akut nitelikte olup sıklıkla tek taraflı görülür. Diş çürükleri ve periodontal hastalıklar, dünya genelinde nüfusun yaklaşık %20–50'sini etkileyen ve diş kaybının en önemli nedenleri arasında yer alan patolojilerdir (62). Çoğu vakada hasta sorumlu dişi tarif edebilse de, özellikle pulpanın etkilendiği durumlarda ağrı daha yaygın hissedilebilir ve belirli bir dişe lokalize edilmesi güçleşir. Bu olgularda, çürük varlığının, alveoler kemiğin durumunun ve periodontal hastalık bulgularının değerlendirilmesi amacıyla periapikal radyografi ile yapılan ilk tarama tanı açısından büyük önem

taşır. Buna ek olarak, gingival sulkus sondalama derinliklerini içeren ayrıntılı bir periodontal muayenenin yapılması gereklidir (62).

Temporomandibular bozukluklar, toplumun yaklaşık %5–12'sini etkileyen ve kadınlarda daha sık görülen yaygın bir orofasiyal ağrı nedenidir (63). En yüksek prevalansın 20–40 yaş aralığında olduğu bildirilmektedir (59). Bu bozukluklara bağlı ağrı çoğunlukla çiğneme ve boyun kaslarıyla ilişkilidir, sıklıkla bilateral seyir gösterir ve bu nedenle klinik değerlendirmelerin her iki tarafı kapsaması gerekir. Klik, kilitlenme, krepitasyon ve ağız açıklığında azalma (<40 mm) gibi klinik bulgular tanıya yardımcıdır (64). Tanı, her iki temporomandibular eklemin görüntülenmesiyle desteklenebilir. Hastalık çoğu zaman akut başlangıçlı olmakla birlikte, eşlik eden psikolojik faktörler kronikleşme riskini artırabilmektedir.

Maksiller sinüzit akut veya kronik seyirli, tek ya da iki taraflı görülebilen ve odontojenik ya da non-odontojenik nedenlere bağlı gelişebilen bir patolojidir . Akut form genellikle ağrı ve yanak şişliği ile seyreder, viral veya bakteriyel kökenlidir ve gerekli durumlarda medikal ya da dental tedavi ile düzelebilir; diş çekimi sonrası gelişen olgularda oroantral fistül olasılığı değerlendirilmelidir. Kronik form ise çoğu zaman ağrısızdır ve tanıda transnazal endoskopi yararlıdır(65).

Yanan ağız sendromu, belirgin bir klinik neden olmaksızın oral mukoza ve özellikle dilde yanma hissiyle seyreden, nadir ve kronik bir durumdur; bu yanma hissi tanı açısından ayırt edici bir bulgudur (66). Daha çok peri- ve postmenopozal kadınlarda ve hareketli protez kullanan bireylerde görülür(59).

TN'de ise , trigeminal sinirin bir veya daha fazla dalının dağılım alanında ortaya çıkan, tekrarlayıcı, tek taraflı ve kısa süreli ağrı ataklarıyla karakterizedir. Ağrı genellikle ani başlangıçlı, şiddetli, keskin, saplanıcı ya da elektrik çarpması benzeri olarak tanımlanır ve ataklara sıklıkla yüz kaslarında tik benzeri istemsiz kasılmalar eşlik edebilir. Ağrı atakları spontan gelişebileceği gibi konuşma, yemek yeme, yüz yıkama, diş fırçalama, tıraş olma, hafif dokunma veya serin bir esinti gibi zararsız uyaranlarla da tetiklenebilir. Ataklar gün içinde birçok kez tekrarlayabilir ve zamanla sıklık, süre ve şiddet açısından artış gösterebilir (31-33).

TN'nin dental kökenli ağrılardan ayırt edilmesi kritik öneme sahiptir; çünkü hastalar çoğunlukla çiğneme veya diş fırçalama sırasında ortaya çıkan kısa süreli ağrıdan yakınır. Bu nedenle diş hekimleri, öncelikle diş çürüğü ve çatlaklarını dışlayarak ve temporomandibular bozukluklar açısından değerlendirme yaparak TN tanısına katkı sağlayabilir(67).

Akut TN ataklarının yönetimine ilişkin çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, mevcut kılavuzlar literatürdeki bulguları özetlemektedir. Buna göre uzmanlar, TN yönetiminde lidokainin burun spreyi, lokal sinir bloğu ve intravenöz infüzyon

olmak üzere üç farklı yolla uygulanabileceğini önermektedir(68). Diş hekimleri lokal sinir bloğu ile akut ağrıların yönetimine destek olabilirler.

9. Sonuç

Trigeminal nevraljinin (TN) kapsamlı yönetiminde diş hekimlerinin rolü kritik öneme sahiptir. Ağrıya yönelik ayrıntılı anamnez alınması ve ilgili uzmanlarla zamanında konsültasyon, TN'nin erken tanısını kolaylaştırmaktadır. Diş hekimleri ile TN konusunda deneyimli uzmanlar arasında yerel iş birliği ağlarının oluşturulması ve multidisipliner yaklaşımın benimsenmesi, hastalığın etkin ve bütüncül yönetimi için gereklidir.

10. Kaynaklar

1. Zakrzewska J.M., Wu J., Mon-Williams M., Phillips N., Pavitt S.H. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. Pain. 2017;158:1166–1174. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000853.

2. McMillan, R. Trigeminal Nevralji—Zayıflatıcı Bir Yüz Ağrısı. *Rev. Pain.* 2011, *5*, 26–34.

3. Adams, R. D., Victor, M., Ropper, A. H., & Daroff, R. B. (1997). Principles of neurology.

4. Bista, P., & Imlach, W. L. (2019). Pathological mechanisms and therapeutic targets for trigeminal neuropathic pain. *Medicines*, *6*(3), 91.

5. Zhang, Y., Kong, Q., Chen, J., Li, L., Wang, D., & Zhou, J. (2016). International Classification of Headache Disorders 3rd edition beta-based field testing of vestibular migraine in China: Demographic, clinical characteristics, audiometric findings and diagnosis statues. *Cephalalgia*, *36*(3), 240-248.

6. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, et al (2016) Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. Neurology;87:19. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002840

7. Sessle BJ. Mechanisms of oral somatosensory and motor functions and their clinical correlates. J Oral Rehabil 2006; 33: 243–261.

8. Jones MR, Urits I, Ehrhardt KP, Cefalu JN, Kendrick JB, Park DJ, Cornett EM, Kaye AD, Viswanath O. A comprehensive review of trigeminal neuralgia. Curr Pain Headache Rep 2019; 23: 74.

9. Montano N, Conforti G, Di Bonaventura R, Meglio M, Fernandez E, Papacci F. Advances in diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. Ther Clin Risk Manag 2015; 11: 289–299.

10. Arnold M. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.

11. Kerr FW. Pathology of trigeminal neuralgia: light and electron microscopic observations. J Neurosurg 1967; 26: 151–156.

12. Jannetta PJ. Gross (mesoscopic) description of the human trigeminal nerve and ganglion. J Neurosurg 1967; 26: 109–111.

13. Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. J Neurosurg 1967; 26: 159–162.

14. Zakrzewska JM, Akram H. Neurosurgical interventions for the treatment of classical trigeminal neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2011; 9: CD007312.

15. Ferguson GG, Brett DC, Peerless SJ, Barr HW, Girvin JP. Trigeminal neuralgia: a comparison of the results of percutaneous rhizotomy and microvascular decompression. Can J Neurol Sci 1981; 8: 207–214.

16. Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. Clin J Pain 2002; 18: 4–13.

17. Rappaport ZH, Devor M. Trigeminal neuralgia: the role of self-sustaining discharge in the trigeminal ganglion. Pain 1994; 56: 127–138.

18. Xu W, Zhang J, Wang Y, Wang L, Wang X. Changes in the expression of voltage-gated sodium channels Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8, and Nav1.9 in rat trigeminal ganglia following chronic constriction injury. Neuroreport 2016; 27: 929–934.

19. Liu M, Zhong J, Xia L, Dou N, Li S. The expression of voltage-gated sodium channels in trigeminal nerve following chronic constriction injury in rats. Int J Neurosci 2019; 129: 955–962.

20. Siqueira SR, Alves B, Malpartida HM, Teixeira MJ, Siqueira JT. Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia. Neuroscience 2009; 164: 573–577.

21. Costa GMF, Rocha LPC, Siqueira S, Moreira PR, Almeida-Leite CM. No association of polymorphisms in Nav1.7 or nerve growth factor receptor genes with trigeminal neuralgia. Pain Med 2019; 20: 1362–1369.

22. Abd-Elsayed AA, Ikeda R, Jia Z, Ling J, Zuo X, Li M, Gu JG. KCNQ channels in nociceptive cold-sensing trigeminal ganglion neurons as therapeutic targets for treating orofacial cold hyperalgesia. Mol Pain 2015; 11: 45.

23. Ling J, Erol F, Gu JG. Role of KCNQ2 channels in orofacial cold sensitivity: KCNQ2 upregulation in trigeminal ganglion neurons after infraorbital nerve chronic constrictive injury. Neurosci Lett 2018; 664: 84–90.

24. Katusic S., Williams D.B., Beard C.M., Bergstralh E.J., Kurland L.T. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: Similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945–1984. Neuroepidemiology. 1991;10:276–281. doi: 10.1159/000110284.

25. Foley P.L., Vesterinen H.M., Laird B.J., Sena E.S., Colvin L.A., Chandran S., MacLeod M.R., Fallon M.T. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. Pain. 2013;154:632–642. doi: 10.1016/j.pain.2012.12.002.

26. Di Stefano G., Maarbjerg S., Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: From the clinical picture to the treatment options. J. Headache Pain. 2019;20:20. doi: 10.1186/s10194-019-0969-0.

27. Truini A., Prosperini L., Calistri V., Fiorelli M., Pozzilli C., Millefiorini E., Frontoni M., Cortese A., Caramia F., Cruccu G. A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2016;86:2094–2099. doi: 10.1212/WNL.0000000000002720.

28. Latremoliere A., Woolf C.J. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. J. Pain. 2009;10:895–926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012.

29. Woolf C.J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011;152:S2–S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030.

30. Obermann M., Yoon M.S., Ese D., Maschke M., Kaube H., Diener H.C., Katsarava Z. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. Neurology. 2007;69:835–841. doi: 10.1212/01.wnl.0000269670.30045.6b.

31. Bennetto L., Patel N.K., Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management. BMJ. 2007;334(7586):201–205. doi: 10.1136/bmj.39085.614792.BE

32. van Kleef M., van Genderen W.E., Narouze S., Nurmikko T.J., van Zundert J., Geurts J.W., Mekhail N. World institute of medicine. 1. Trigeminal neuralgia. Pain Pract. 2009;9(4):252–259. doi: 10.1111/j.1533-2500.2009.00298.x.

33. Zakrzewska J. M., Linskey M. E. Trigeminal neuralgia. BMJ. 2015;350(mar12 4):h1238–h1238. doi: 10.1136/bmj.h1238.

34. Di Stefano G., Maarbjerg S., Nurmikko T., Truini A., Cruccu G. Triggering trigeminal neuralgia. Cephalalgia. 2018;38:1049–1056. doi: 10.1177/0333102417721677.

35. Maarbjerg S., Gozalov A., Olesen J., Bendtsen L. Trigeminal neuralgia—A prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. Headache. 2014;54:1574–1582. doi: 10.1111/head.12441.

36. Pareja J.A., Baron M., Gili P., Yanguela J., Caminero A.B., Dobato J.L., Barriga F.J., Vela L., Sanchez-del-Rio M. Objective assessment of autonomic signs during triggered first division trigeminal neuralgia. Cephalalgia. 2002;22:251–255. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00330.x.

37. Haviv Y., Khan J., Zini A., Almoznino G., Sharav Y., Benoliel R. Trigeminal neuralgia (part I): Revisiting the clinical phenotype. Cephalalgia. 2016;36:730–746. doi: 10.1177/0333102415611405.

38. Macianskyte D., Januzis G., Kubilius R., Adomaitiene V., Sciupokas A. Associations between chronic pain and depressive symptoms in patients with trigeminal neuralgia. Medicina. 2011;47:386–392. doi: 10.3390/medicina47070055.

39. Rasmussen P. Facial pain. IV. A Prospective study of 1052 patients with a view of: Precipitating factors, associated symptoms, objective psychiatric and neurological symptoms. Acta Neurochir. (Wien) 1991;108(3-4):100–109. doi: 10.1007/BF01418516.

40. Rozen T.D. Trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia. Neurol. Clin. 2004;22(1):185–206. doi: 10.1016/S0733-8619(03)00094-X.

41. Benoliel R., Zini A., Khan J., Almoznino G., Sharav Y., Haviv Y. Trigeminal neuralgia (Part II): Factors affecting early pharmacotherapeutic outcome. Cephalalgia. 2016;36(8):747–759. doi: 10.1177/0333102415611406.

42. Sjaastad O, Bakketeig LS. The rare, unilateral headaches. Vågå study of headache epidemiology. J Headache Pain 2007;8:19–27. 10.1007/s10194-006-0292-4

43. Koopman JSHA, Dieleman JP, Huygen FJ, et al. Incidence of facial pain in the general population. Pain 2009;147:122–7. 10.1016/j.pain.2009.08.023

44. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, et al. Trigeminal neuralgia--a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. Headache 2014;54:1574–82. 10.1111/head.12441

45. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, Eide PK, Leal PRL, Maarbjerg S, May A, Nurmikko T, Obermann M, Jensen TS, Cruccu G. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. Eur J Neurol 2019; 26: 831–849.

46. Obermann M. Treatment options in trigeminal neuralgia. Ther Adv Neurol Disord 2010; 3: 107–115.

47. Buescher J.J. Carbamazepine for acute and chronic pain. Am. Fam. Phys. 2006;73(9):1549–1550.

48. Di Stefano G., La Cesa S., Truini A., Cruccu G. Natural history and Outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. J. Headache Pain. 2014;15(1):34. doi: 10.1186/1129-2377-15-34.

49. Kowacs P.A., Utiumi M.A.T., Nascimento F.A., Piovesan E.J., Teive H.A.G. OnabotulinumtoxinA for trigeminal neuralgia: A review of the available data. Arq. Neuropsiquiatr. 2015;73(10):877–884. doi: 10.1590/0004-282X20150109.

50. Wagner T., Poole C., Roth-Daniek A. The Capsaicin 8% Patch for neuropathic pain in clinical practice: A retrospective analysis. Pain Med. 2013;14(8):1202–1211. doi: 10.1111/pme.12143

51. Han KR, Kim C., Chae YJ, Kim DW Trigeminal nevraljili hastalarda trigeminal sinir bloğu için yüksek konsantrasyonlu lidokainin etkinliği ve güvenliği. Int. J. Clin. Pract. 2007;62(2):248–254. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01568.x

52. Tamburin S., Schweiger V., Magrinelli F., Brugnoli MP, Zanette G., Polati E. Klasik trigeminal nevraljide ağrı yoğunluğu ve nöbetler üzerinde %5 Lidokainli ilaçlı yara bandının etkisi. Ann. Pharmacother. 2014;48(11):1521–1524. doi: 10.1177/1060028014544166.

53. Lambru, G., Zakrzewska, J., & Matharu, M. (2021). Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Practical neurology*, *21*(5), 392–402. https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002782

54. Bick S.K.B., Eskandar E.N. Surgical treatment of trigeminal neuralgia. Neurosurg. Clin. N. Am. 2017;28(3):429–438. doi: 10.1016/j.nec.2017.02.009

55. Patel S.K., Liu J.K. Overview and history of trigeminal neuralgia. Neurosurg. Clin. N. Am. 2016;27(3):265–276. doi: 10.1016/j.nec.2016.02.002

56. Akdag H., Comert D., Akdur K., Sakarcan A., Seyithanoglu H., Hatiboglu M.A. The efficacy of gamma knife radiosurgery in Patients with trigeminal neuralgia: The initial experience of the Bezmialem Vakif University. Neurol. India. 2019;67(2):476–480. doi: 10.4103/0028-3886.258009

57. Wang J.Y., Bender M.T., Bettegowda C. Percutaneous procedures for the treatment of trigeminal neuralgia. Neurosurg. Clin. N. Am. 2016;27(3):277–295. doi: 10.1016/j.nec.2016.02.005

58. Tuncer Z, Akbulut N, Ozturk V, Beyaz SG. Knowledge and experience of dentists with patients with trigeminal neuralgia: a prospective, cross-sectional survey study. *Cranio*. 2024;42:84–89. doi: 10.1080/08869634.2023.2197828

59. Zakrzewska J. Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. *Br J Anaesth*. 2013;111:95–104. doi: 10.1093/bja/aet125

60. Hassan, A. F., Al Sheakh, A., Badran, S. A., Mahmood, A. A., & Alhamdani, F. Y. (2025). Misdiagnosis-Driven Dental Extractions in Patients with Trigeminal Neuralgia: A Retrospective Study. *Journal of multidisciplinary healthcare*, *18*, 1999–2005. https://doi.org/10.2147/JMDH.S518948

61. Malacarne A, Spierings ELH, Lu C, et al. : Persistent Dentoalveolar Pain Disorder: A Comprehensive review. *J Endod.* 2018 Feb;44(2):206–11. 10.1016/j.joen.2017.09.009

62. Haque M, Sartelli M, Haque SZ: Dental infection and resistance-global health consequences. *Dent J (Basel).* 2019 Mar 1;7(1).Pii:E22. 10.3390/dj7010022

63. Montero J, Llodra JC, Bravo M: Prevalence of the signs and symptoms of temporomandibular disorders among Spanish adult and seniors according to five national surveys performed between 1993 and 2015. *J Oral Facial Pain Headache.* 2018 Fall;32(4):349–57. 10.11607/ofph.2085

64. Takenoshita M, Miura A, Shinohara Y, et al. : Clinical features of atypical odontalgia; three cases and literature reviews. *Biopsychosoc Med.* 2017 Aug;3(11):21. 10.1186/s13030-017-0106-8

65. Puglisi S, Privitera S, Maiolino L, et al. : Bacteriological findings and antimicrobial resistence in odontogenic and non-odontogenic chronic maxillary sinusitis. *J Med Microbiol.* 2011 Sep;60(Pt):1353–9. 10.1099/jmm.0.031476-0

66. Tu TTH, Takenoshita M, Matsuoka H, et al. : Current management strategies for the pain of elderly patients with burning mouth syndrome: a critical review. *Biopsychosoc Med.* 2019 Jan 31;13(1). ECollection 2019. 10.1186/s13030-019-0142-7PMC6357406

67. de Leeuw R, Klasser GD. Orofasial ağrı: Değerlendirme, tanı ve yönetim kılavuzları. 6. baskı. Surrey: Quintessence Publishing Co. Inc.; 2018.

68. Moore, D., Chong, M. S., Shetty, A., & Zakrzewska, J. M. (2019). A systematic review of rescue analgesic strategies in acute exacerbations of primary trigeminal neuralgia. *British journal of anaesthesia*, *123*(2), e385-e396.

BÖLÜM 13

Diş Hekimliğinde Anemi: Klinik ve Radyolojik Bulgular

Ceyda Gürhan[1]

[1]Doç. Dr, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Muğla, ORCID: 0000-0002-4101-4965

Giriş:

Anemi eritrositlerin sayısında veya fonksiyonunda azalma ya da hemoglobin konsantrasyonundaki düşüş sonucunda dokulara yeterli oksijen taşınamamasıyla karakterize yaygın bir halk sağlığı problemidir. Hemoglobin, eritrosit hücrelerinde bulunan ve oksijenin dokulara taşınmasından sorumlu demir içerikli bir proteindir (Aoun, 2021). Anemi laboratuvar parametrelerine göre; hemoglobin miktarında (HGB), hematokrit düzeyinde (HCT) ve eritrositlerin/kırmızı kan hücrelerinin (RBC-red blood cells) sayısında azalma ile saptanmaktadır (Suprapti et al., 2025). Biyolojik düzeyde anemi, temel olarak eritrosit kaybı ile eritrosit üretimi arasındaki dengesizlik sonucunda gelişir.

Bu durum, etkisiz veya yetersiz eritropoez (örneğin beslenme yetersizlikleri, inflamasyon veya genetik hemoglobin bozukluklarına bağlı) ve/veya eritrositlerin aşırı kaybı (hemoliz, kan kaybı veya her ikisine bağlı) sonucunda ortaya çıkabilir (Chaparro & Suchdev, 2019). Aneminin etiyolojisinin anlaşılabilmesi için, eritropoez sürecinin yani eritrositlerin üretim aşamalarının bilinmesi gerekmektedir. Eritropoez mekanizmasında sorumlu temel hormon olan eritropoetin büyük ölçüde böbreklerde ve bir miktarı ise karaciğerde üretilmektedir. Bu hormon kemik iliğinde eritrositlerin öncül hücrelerinin üretilmesi ve olgunlaşmasında görev almaktadır. Ayrıca demir, vitamin B12 ve folat gibi temel besin öğelerinin yeterli düzeyde bulunması, normal eritropoez için gereklidir (Powell & Achebe, 2016).

Aneminin gelişiminde genetik faktörler, kan kaybı, beslenme yetersizlikleri, enfeksiyonlar ve menstrual siklus gibi doğrudan etkenlerin yanı sıra; sosyoekonomik durum, sağlık hizmetlerine erişim, yaş ve eğitim düzeyi gibi çeşitli sosyodemografik ve çevresel faktörler de rol oynamaktadır (Suprapti et al., 2025). Anemi, demografik özelliklere göre özellikle çocuklarda, üreme çağındaki kadınlarda, gebelerde ve doğum sonrası dönemdeki kadınlarda daha sık görülmektedir (Chaparro & Suchdev, 2019).

Anemi şiddeti; gebelerde, erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda farklı hemoglobin seviyesine göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflanmaktadır (Powell & Achebe, 2016). Aneminin belirti ve bulguları, etiyolojisine ve şiddetine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Hafif seyreden anemiler genellikle asemptomatiktir. Daha şiddetli anemilerde ise halsizlik, yorgunluk, cilt, konjonktiva ve mukozalarda solukluk, aritmi, dispne, göğüs ağrısı, baş dönmesi, baş ağrısı, el ve ayaklarda soğukluk, kaşık tırnak, dermatitis herpetiformis, peteşi ve splenomegali görülebilmektedir (Aoun, 2021).

Anemiler temel olarak kırmızı kan hücrelerinin boyutunu yansıtan ortalama eritrosit hacmine (MCV, mean corpuscular volume) göre mikrositer, normositer ve makrositer anemiler olarak sınıflandırılmaktadır. MCV, aneminin morfolojik olarak sınıflandırılmasında kullanılan temel hematolojik parametrelerden biridir. Mikrositer anemide (MCV <80 fL) eritrositler normalden daha küçük olup,

sıklıkla hemoglobin içeriğinde de azalma görülmektedir. Demir eksikliği anemisi ve talasemi mikrositer anemilerin başlıca nedenleri arasındadır. Normositer anemide (MCV 80–100 fL) eritrositlerin ortalama hacmi normal sınırlarda olmakla birlikte, dolaşımdaki eritrosit kütlesi dokuların oksijen ihtiyacını karşılamada yetersizdir.

Kronik hastalık anemisi, orak hücreli anemi ve aplastik anemi normositer anemi grubunda değerlendirilebilir. Makrositer anemi ise MCV'nin >100 fL olması ve eritrositlerin normalden daha büyük olması ile karakterizedir. B12 vitamini ve folat eksiklikleri, megaloblastik aneminin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (Aoun, 2021).

1. Mikrositer Anemiler

1.1. Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği anemisi (DEA) tüm anemi türlerinin yaklaşık yarısını oluşturan dünyada en sık görülen beslenme yetersizliklerinden biridir. Vücutta demir alımı, demir depoları ve vücuttaki demir kaybı arasındaki dengenin eritrosit üretimini yeterli düzeyde destekleyememesi sonucu ortaya çıkmaktadır (Velliyagounder et al., 2024).

DEA nadiren ölümcül seyretmekle birlikte, bireylerin sağlığı ve yaşam kalitesi üzerinde önemli olumsuz etkilere neden olabilmektedir (Velliyagounder et al., 2024). Bu etkiler; yorgunluk, halsizlik, çarpıntı ve nefes darlığı gibi nonspesifik bulgular şeklinde ortaya çıkabileceği gibi, DEA depresyon, enfeksiyonlara yatkınlık, gebelik komplikasyonları ve çocuklarda gelişim geriliği gibi daha ciddi sonuçlara da yol açabilmektedir (Gürhan & Saruhan, 2022).

DEA en sık üreme çağındaki kadınları, çocukları, kronik ve inflamatuvar hastalığı bulunan bireyleri ve yaşlıları etkilemektedir (Iolascon et al., 2024).

Demir eksikliğine pek çok faktör sebep olmakla birlikte; yoğun menstural kanamalar, sindirim sistemi hastalıklarına bağlı kronik kan kaybı (peptik ülser, hemoroid, malignite gibi), üriner sistem veya solunum yolu kanamaları en sık DEA sebeplerindendir. DEA, bir bakıma vücuttaki kronik kan kayıplarına işaret eden önemli bir alarm bulgusu olarak değerlendirilmektedir (Suprapti et al., 2025; Jimenez et al., 2015). DEA tedavisinde ilk seçenek sıklıkla oral demir replasmanıdır. Ancak bağırsak cerrahisi geçirmiş, aktif çölyak hastalığı veya inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan bireylerde gastrointestinal sistemden demir emiliminin yetersiz olması nedeniyle oral demir tedavisinin etkinliği sınırlı olabileceğinden bu hastalarda demir eksikliğinin giderilmesi amacıyla intravenöz (IV) demir tedavisi tercih edilmektedir (Lo et al., 2023).

Oral bölgede, özellikle yetersiz ağız hijyenine bağlı olarak periodontal hastalıklar ve dental çürükler gibi birçok patoloji ortaya çıkabilmekle birlikte,

sistemik hastalıklara bağlı olarak gelişen çeşitli durumlar da oral kaviteyi etkileyebilmektedir (Velliyagounder et al., 2024).

Literatürde DEA ile ilişkilendirilen pek çok oral patoloji bulunmaktadır. Klinisyenler tarafından bu patolojilerin DEA ile ilişkilendirilmesi hem hastaların anemiye yönelik tanı ve tedavi alabilmeleri hem de anemiye sebep olan durumun ortaya çıkarılabilmesi açısından önem arz etmektedir (Velliyagounder et al., 2024). Literatürde erken çocukluk çağı çürükleri, kronik periodontitis, ağız kuruluğu, kandidiyazis, dilde/ağızda yanma hissi, mukozal solukluk, lingual papillalarda atrofi, atrofik glossit, angüler keilit, rekürrent aftöz stomatit ile DEA ilişkilendirilmektedir (Velliyagounder et al., 2024; Anne Marie et al., 2023). Dolayısıyla, bu tür oral lezyonlarla diş hekimliği kliniklerine başvuran hastalarda hemogram, eritrosit sayısı (RBC), serum demir, folat ve vitamin B12 düzeylerinin değerlendirilmesi, DEA açısından ayırıcı tanının yapılabilmesi ve altta yatan olası hematolojik durumların belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

1.1.1. Plummer-Vinson Sendromu

Plummer-Vinson Sendromu (PVS); disfaji, demir eksikliği anemisi (DEA) ve özofageal web (özofagus lümenine doğru uzanan ince membranöz yapı) ile karakterize nadir görülen bir klinik tablodur (DeRossi & Raghavendra, 2003). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, PVS genellikle DEA ile ilişkilendirilmektedir. Malnütrisyon, genetik yatkınlık ve hatta otoimmün süreçler gibi diğer etiyolojik faktörlerin de rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Novacek, 2006).

Hastaların çoğunu yaşamın dördüncü ile yedinci dekatları arasında yer alan orta yaşlı kadınlar oluşturmakla birlikte, sendromun çocuklarda ve adölesanlarda da görüldüğü bildirilmiştir. Tedavide temel yaklaşım, DEA'nın nedenini (aktif hemoraji, malignite ve çölyak hastalığı gibi) belirledikten sonra demir replasmanının sağlanmasına dayanmaktadır (Novacek, 2006).

Halsizlik, solukluk, yorgunluk ve taşikardi gibi anemiye bağlı semptomlar klinik tabloya hâkim olurken, bu hastalarda ek olarak glossit, angüler keilit ve koilonişi (tırnakta kaşık benzeri deformite) görülebilmektedir (Novacek, 2006). PVS'li hastalarda oral kavite, farinks, özofagus skuamöz hücreli karsinomu (SCC) ve gastrik adenokarsinom gelişme riskinde artış bildirilmesi nedeniyle uzun süreli ve yakın takip önerilmektedir. Diş hekimliği açısından değerlendirildiğinde, glossit ve angüler keilit gibi oral bulguların yanı sıra PVS'li hastalarda oral skuamöz hücreli karsinom açısından şüpheli lezyonların göz ardı edilmemesi önem taşımaktadır (Aday et al., 2017).

1.2. Talasemi

Talasemi özellikle Akdeniz, Afrika, Güneydoğu Asya ve Orta Doğu bölgelerinde yaygın olarak görülen kalıtsal bir anemi türüdür (Raveendran & Dungarwalla, 2023).

Otozomal resesif geçişli genetik bir bozukluk olan talasemide temel sorun, vücuda oksijen taşınmasından sorumlu hemoglobinin yapısındaki globin zincirlerinin yetersiz veya hatalı üretilmesidir (Helmi et al., 2017). Otozomal resesif kalıtım nedeniyle hastalığın klinik olarak ortaya çıkması, çoğunlukla kusurlu genlerin her iki ebeveynden de alınmasıyla gerçekleşmektedir (Raveendran & Dungarwalla, 2023). Talasemi taşıyıcılığı ise bireyin hastalığa neden olan kusurlu geni ebeveynlerden birinden almasına rağmen klinik olarak talasemi hastalığının ortaya çıkmadığı durumu ifade etmektedir. Taşıyıcı bireyler genellikle asemptomatik olmakla birlikte, hafif anemi görülebilir. Bununla birlikte, taşıyıcılık durumunun sonraki nesillere aktarılabilmesi nedeniyle, özellikle eşlerin her ikisinin de taşıyıcı olduğu durumlarda, çocuk sahibi olunmadan önce genetik danışmanlık alınması önem taşımaktadır (Raveendran & Dungarwalla, 2023).

Talasemi, hemoglobin sentezinde görev alan globin zincirlerinden hangisinin üretiminin bozulduğuna bağlı olarak temel olarak alfa ve beta talasemi olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Labrini & Oubenyahya, 2018; Raveendran & Dungarwalla, 2023). Talasemili bireylerde iştahsızlık, sarılık, dalak veya karaciğer büyümesi ve çeşitli kemik sorunları sıklıkla görülmektedir.

Bununla birlikte, tedavi sürecinde tekrarlayan kan transfüzyonlarına bağlı olarak vücutta demir birikimi gelişebilmekte ve bu durum düzensiz kalp atımları, kalp krizi ve kalp yetmezliğine bağlı ölüm gibi ciddi kardiyak komplikasyonlara yol açabilmektedir (Raveendran & Dungarwalla, 2023).

Talasemide oral kavitede anemiye bağlı olarak glossit, ağızda yanma hissi, ağız kuruluğu, angüler keilit, tekrarlayan oral ülserasyonlar ve oral kandidiyazis gibi bulgular görülebilmektedir. Ayrıca, düşük hemoglobin düzeyleriyle ilişkili olarak hastalarda fasiyal ağrı şikâyeti de bildirilmektedir (Raveendran & Dungarwalla, 2023). Dişlerde renklenme, dişetlerinde pigmentasyon artışı, çürük ve periodontal hastalık insidansında artış, kök ve kron boylarında kısalma, taurodontizm, mandibular kortekste incelme gibi dental bulgular mevcuttur (Helmi et al., 2017). Bildirilen bu bulguların yanı sıra, talasemili bireylerde etkisiz eritropoez ve kronik anemiye bağlı gelişen kompansatuvar kemik iliği hiperplazi sonucunda kraniyofasiyal ve iskeletsel deformiteler ortaya çıkabilmektedir. "Talasemi yüzü", "Cooley yüzü" veya "Sincap yüzü (chipmunk face)" olarak adlandırılan bu karakteristik yüz görünümünde; frontal ve parietal kemiklerde belirginleşme, burun köprüsünde basıklık, elmacık kemiklerinde belirginleşme ve gözlerde eğim gibi kraniyofasiyal özellikler ön plana çıkmaktadır.

Yaygın ortodontik komplikasyonlar arasında ise Sınıf II maloklüzyon, üst anterior dişlerde protrüzyon ve aralanma, artmış overjet ve açık kapanış yer almaktadır (Helmi et al., 2017; Mulimani et al., 2023). Malokluzyona bağlı olarak hastalarda konuşma, çiğneme, estetik açıdan fonksiyon kaybı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, bu hastalardan elde edilen lateral kafa grafilerinde diploik tabakanın kalınlaştığı ve kaba görünümlü trabeküllerin iç ve dış kortikal tabakalara dik uzanarak "saç fırçası" (hair-on-end) görünümünü oluşturduğu izlenmektedir (DeRossi & Raghavendra, 2003).

2. Normositer Anemiler

2.1. Orak Hücreli Anemi

Orak hücreli anemi (OHA), vücutta oksijen taşınmasından sorumlu olan hemoglobinin beta zincirindeki yapısal bozukluk sonucunda eritrositlerin şeklinin bozulduğu ve normalden daha kısa sürede parçalandığı kalıtsal bir anemi türüdür. Hastalık adını, anormal hemoglobinin etkisiyle eritrositlerin orak veya hilal benzeri bir şekil almasından almaktadır (Kakkar et al., 2021). Hemoglobin S olarak adlandırılan, yapısal olarak bozulmuş ve düşük fonksiyonel kapasiteye sahip bu hemoglobin, vücutta oksijen yetersizliğine bağlı olarak yorgunluk, baş dönmesi, sersemlik, taşikardi ve nefes darlığı gibi çeşitli semptomlara neden olabilmektedir.

Ayrıca, eritrositlerin hızlı yıkımına bağlı gelişen hemoliz sonucunda gözlerde ve ciltte sararma ile karakterize sarılığa yol açabilmektedir (Kakkar et al., 2021).

Sistemik komplikasyonların yanı sıra, OHA hastaları dental komplikasyonlar açısından da artmış risk taşımaktadır (Yu et al., 2024). Bu hastalarda diş sürmesinde gecikme, mine yapısında bozukluklar ve erozyon, pulpa taşı, hipomineralizasyon, hipersementoz ve asemptomatik pulpa nekrozu, diş çürükleri gibi çeşitli dental problemler görülebilmektedir. OHA hastalarının sık hastane yatışları, ilaç tedavileri ve yetersiz ağız hijyeni, dental çürük gelişimi açısından önemli risk faktörleridir. OHA'de artmış eritropoietik aktiviteye yanıt olarak gelişen kemik iliği genişlemesi, maksiller hiperplaziye ve buna bağlı olarak maloklüzyona neden olabilmektedir. Kemik iliğindeki bu genişleme aynı zamanda kemik trabeküllerinin yoğunluğunda azalmaya yol açarak mandibular radyografilerde "merdiven basamağı" (stepladder) görünümünün ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Yu et al., 2024; Makolo et al., 2024). Talasemi hastalarında olduğu gibi OHAde de kafa grafilerinde "saç fırçası" (hair-on-end) görünümünü izlenmektedir (DeRossi & Raghavendra, 2003).

2.2. Aplastik Anemi

Aplastik anemi (AA), hipoplastik kemik iliği ve periferal pansitopeni (anemi, lökopeni ve trombositopeninin birlikte görülmesi) ile karakterize, ciddi ve genellikle ölümle sonuçlanan hematolojik hastalıklardan biridir (Rai et al., 2016).

AA patofizyolojisinde kimyasal ve fiziksel hasar, immün yıkım ve kalıtsal genetik bozukluklar rol oynamaktadır (Morikawa et al., 2021).

AA terimi yalnızca eritropoietik hücre serisinin baskılanmasını düşündürse de hematopoietik hücrelerin yerini yağ dokusunun alması ile karakterize olan bu hastalıkta lökopeni ve trombositopeni de görülebilmektedir. Bu nedenle semptomlar yalnızca yorgunlukla sınırlı olmayıp, trombositopeniye bağlı kanama ve nötropeniye bağlı tekrarlayan enfeksiyonlarla da ilişkilidir (Rai et al., 2016; Morikawa et al., 2021). AA hastalarının tedavisinde genellikle immünsüpresif tedavi seçenekleri (antitimosit globulin [ATG], siklosporin) ve graft reddi ile graft-versus-host hastalığı (GVHH) gibi ciddi riskleri bulunmasına rağmen yüksek 5 yıllık sağkalım oranlarına sahip allojenik kök hücre transplantasyonu tercih edilmektedir. Bunun yanında, destekleyici yaklaşım olarak kan transfüzyonları ve ciddi nötropeniye bağlı özellikle fungal enfeksiyonlardan korunmak amacıyla profilaktik ilaç tedavileri önerilmektedir (Rai et al., 2016; Furlong & Carter, 2020).

AA hastalarında pansitopeni ile ilişkili oral bulgulara sıklıkla rastlanılmakta ve bu bulgular bazı durumlarda hastalığın ilk alarm bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu noktada, hastaların dental şikâyetlerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve altta yatan sistemik durumun saptanmasının diş hekimlerinin sorumluluğunda olduğu bildirilmektedir (Rai et al., 2016). Bu bulguların başında spontan diş eti kanamaları, peteşiyal kanamalar, diş eti büyümesi, ülserasyon, solukluk ve şiddetli periodontal hastalık gelmektedir (Rai et al., 2016; Brennan et al., 2001). Oral travmaya bağlı hemorajik lezyonlar, peteşiler ve spontan gingival kanamalar bu hastalarda düşük trombosit düzeyleri ile ilişkilendirilmektedir (Rai et al., 2016). İleri düzeyde veya hızlı ilerleyen periodontitis vakalarının etiyolojisinde ise nötropeni, agranülositoz ve lökosit adezyon eksikliği gibi nötrofil bozukluklarının rol oynadığı düşünülmektedir (Rai et al., 2016; Brennan et al., 2001). Ayrıca, diş eti kanaması hastaların dişlerini fırçalamaktan kaçınmasına neden olarak ağız hijyeninin kötüleşmesine ve bunun sonucunda periodontitis gelişmesine yol açabilmektedir (Morikawa et al., 2021). AA hastalarının tedavisinde kullanılan siklosporin, fenitoin ve kalsiyum kanal blokerleri kullanan hastalarda olduğu gibi hiperplastik diş eti büyümesine neden olabilmektedir (Puhar et al., 2015).

AA hastalarında dental yaklaşımda temel olarak kanama ve enfeksiyon riskleri dikkate alınmalıdır. İnvaziv işlemler öncesinde güncel hemoglobin, trombosit ve nötrofil düzeyleri değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda hematoloji konsültasyonu yapılmalıdır.

Trombositopeni varlığında elektif cerrahi işlemler ertelenmeli, nötropenik hastalarda ise oral enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisine önem verilmelidir. Ayrıca, hastaların kanama nedeniyle ağız hijyenini ihmal edebileceği göz önünde bulundurularak düzenli ağız hijyeni ve periodontal takip sağlanmalıdır (Rai et al.,

2016). Ayrıca, kök hücre transplantasyonu planlanan AA hastalarında tedavi öncesinde oral kavitedeki fokal enfeksiyon odaklarının ortadan kaldırılması ve gerekli dental tedavilerin tamamlanması ölümcül karakterde olabilecek sepsis tablolarının önüne geçebilmek açısından önem taşımaktadır (Reis et al., 2022).

3. Makrositer anemi

3.1. B12 (Kobalamin) Vitamin Eksikliği

Temel mikrobesin öğelerinden biri olan B12 vitamini, başlıca et, yumurta ve süt ürünleri gibi hayvansal kaynaklı besinlerden alınan, suda çözünen bir vitamindir. B12 vitamini; DNA sentezi, eritrosit üretimi ve sinir fonksiyonlarının ve sinirsel iletişimin sağlıklı şekilde sürdürülebilmesi için gereklidir. Ayrıca vücutta immun yanıtın düzenlenmesinde B12 rol oynamaktadır (Hung, 2025).

Uzun süre vejetaryen diyetle beslenen bireylerde; gastrektomi, atrofik gastrit ve ileal rezeksiyon gibi durumlara bağlı olarak B12 vitamini emiliminin bozulması veya metformin ve proton pompası inhibitörleri gibi ilaçların uzun süreli kullanımı sonucunda B12 vitamini eksikliği gelişme riski artmaktadır (Zhu et al., 2024). Ayrıca B12 vitamini düzeyleri yaşla birlikte azalma eğilimi göstermekte ve B12 vitamini eksikliği yaşlı bireylerde daha sık görülmektedir (Hung, 2025; Boukssim & Chbicheb, 2025). B12 vitamin eksikliğine bağlı anemi, folik asit eksikliği anemisi ile birlikte megaloblastik anemiler olarak adlandırılan anemi grubunda yer almaktadır. B12 vitamini eksikliğinin önemli nedenlerinden biri, otoimmün bir hastalık olan pernisiyöz anemidir (PA) (Boukssim & Chbicheb, 2024). PA midedeki pariyetal hücrelerin otoimmün yıkımı ve B12 vitaminin emiliminden sorumlu intrinsik faktöre (IF) karşı gelişen antikorlar sonucunda ortaya çıkmakta ve buna bağlı olarak B12 vitamini emiliminin bozulmasına neden olmaktadır (Boukssim & Chbicheb, 2025). PA uzun başlangıçlı ve sinsi bir rahatsızlık olduğundan hastalar uzun süre asemptomatik kalıp; halsizlik, konsantrasyon güçlüğü, baş ağrısı, çarpıntı ve göğüs ağrısı gibi semptomların ortaya çıkması uzun yılları alabilmektedir (Boukssim & Chbicheb, 2025). Bu noktada PAye bağlı oral semptomlar sistemik semptomlardan önce ortaya çıkarak hastalığın erken teşhis edilmesine olanak sağlayabilmektedir (Boukssim & Chbicheb, 2025; Mizumoto, 2021). PAye bağlı en yaygın oral semptom dili, dudakları ve bukkal mukozayı etkileyen yanma hissi ile birlikte fokal veya yaygın eritem ve mukozal atrofidir (Boukssim & Chbicheb, 2025; Boukssim & Chbicheb, 2024). Daha spesifik bir oral bulgu ise, “Hunter glossiti” olarak adlandırılan ve dilin parlak, cilalanmış bir görünüm kazanarak kırmızı renge dönüşmesiyle karakterize durumdur (Mizumoto, 2021). B12 vitamin eksikliği ayrıca tekrarlayan oral ülserler, keilit, tat duyusunda değişiklik, lingual parestezi, yanma hissi ve kaşıntı gibi çeşitli oral bulgularla ilişkilendirildiğinden; bu şikayetler ile başvuran hastalar PA açısından değerlendirilmelidirler (Boukssim & Chbicheb, 2024).

PAde temel tedavi yaklaşımı, intramuskuler enjeksiyonlar ve vücuttaki B12 ve demir seviyesinin düzenli izlenmesine dayanmaktadır. B12 eksiliğinin giderilmesinde intramuskuler enjeksiyonlar temel tedavi prosedürü olmakla birlikte oral, sublingual ve nazal B12 formları da özellikle yaşlı hastalarda kullanım avantajı sunmaktadır (Boukssim & Chbicheb, 2025).

4. Anemi İle İlişkili Olabilecek Oral Bulgular

Aneminin oral bulguları aneminin tipine ve altta yatan nedene göre değişebilmekle birlikte, diş hekimliği açısından en sık dikkat edilmesi gereken bulgular tabloda sunulmuştur (DeRossi & Raghavendra, 2003).

1. Solukluk
2. Atrofik glossit
3. Hunter glossiti
4. Oral kandidiazis
5. Angüler keilit
6. Rekürrent aftöz stomatit (RAS)
7. Kraniyofasiyal deformiteler
8. Periodontal problemler
9. Spontan gingival kanamalar

Tablo 1: Oral kavitede en sık anemi ile ilişkili olabilecek oral bulgular

Sonuç:

Sonuç olarak anemi, sistemik bulgularının yanı sıra oral kavitede çeşitli nonspesifik oral bulgulara neden olabilen yaygın bir halk sağlığı problemidir. Demir, B12 vitamini ve folat eksiklikleri ile kalıtsal ve kemik iliği kaynaklı anemilerde ortaya çıkabilen oral bulgular, bazı hastalarda altta yatan sistemik hastalığın ilk belirtisi olabilir.

Bu nedenle diş hekimlerinin aneminin oral ve radyolojik yansımalarını tanıması, ayrıntılı anamnez ve klinik değerlendirme yapması ve şüpheli durumlarda tam kan sayımı için hastayı ilgili sağlık profesyonellerine yönlendirmesi erken tanı açısından önem taşımaktadır. Uygun dental yaklaşım ve multidisipliner hasta yönetimi, hem oral sağlığın korunmasına hem de anemiye bağlı komplikasyonların önlenmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

Aoun, G., Aoun, P., Sharrouf, W., & El-Outa, A. (2021). Anemia: Considerations for the dental practitioner. International Blood Research & Reviews, 12(2), 1–6.

Suprapti, E., Hadju, V., Ibrahim, E., Indriasari, R., Erika, K. A., & Balqis, B. (2025). Anemia: Etiology, pathophysiology, impact, and prevention: A review. Iranian Journal of Public Health, 54(3), 509–520.

Chaparro, C. M., & Suchdev, P. S. (2019). Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. Annals of the New York Academy of Sciences, 1450, 15–31.

Powell, D. J., & Achebe, M. O. (2016). Anemia for the primary care physician. Primary Care, 43(4), 527–542.

Velliyagounder, K., Chavan, K., & Markowitz, K. (2024). Iron deficiency anemia and its impact on oral health—A literature review. Dentistry Journal, 12(6), 176.

Gürhan, C., & Saruhan, E. (2022). Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran erişkin hastalarda demir eksikliği anemisi prevalansının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Medical Journal of Mugla Sitki Kocman University, 9(2), 125–129.

Iolascon, A., Andolfo, I., Russo, R., Sanchez, M., Busti, F., Swinkels, D., Aguilar Martinez, P., Bou-Fakhredin, R., Muckenthaler, M. U., Unal, S., Porto, G., Ganz, T., Kattamis, A., De Franceschi, L., Cappellini, M. D., Munro, M. G., & Taher, A. (2024). Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. HemaSphere, 8(7), e108.

Jimenez, K., Kulnigg-Dabsch, S., & Gasche, C. (2015). Management of iron deficiency anemia. Gastroenterology & Hepatology, 11(4), 241–250.

Lo, J. O., Benson, A. E., Martens, K. L., Hedges, M. A., McMurry, H. S., DeLoughery, T., Aslan, J. E., & Shatzel, J. J. (2023). The role of oral iron in the treatment of adults with iron deficiency. European Journal of Haematology, 110(2), 123–130.

Anne Marie, U., Murererehe, J., Rehman, M., Chittilla, M., Uwambaye, P., & Razzaque, M. S. (2023). Oral manifestations of iron imbalance. Frontiers in Nutrition, 10, 1272902.

DeRossi, S. S., & Raghavendra, S. (2003). Anemia. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 95, 131–141.

Novacek, G. (2006). Plummer-Vinson syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases, 1, 36.

Aday, U., Gündeş, E., Ali Çetin, D., Çiyiltepe, H., Başak, K., & Duman, M. (2017). Long-term evolution of squamous-cell cancer in Plummer-Vinson syndrome. Prz Gastroenterol, 12(3), 226–228.

Raveendran, B., & Dungarwalla, M. (2023). Thalassaemia—Part 1: A clinical update for the dental team. BDJ Team, 10, 28–34.

Helmi, N., Bashir, M., Shireen, A., & Ahmed, I. M. (2017). Thalassemia review: Features, dental considerations and management. Electronic Physician, 9(3), 4003–4008.

Labrini, F., & Oubenyahya, H. (2018). Dental management of beta thalassemia major patients: A review. International Journal of Medicine & Health Research, 4(1), 1–5.

Mulimani, P., Abas, A. B., Karanth, L., Colombatti, R., & Kulkarni, P. (2023). Treatment of dental and orthodontic complications in thalassaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2(2), CD012969.

Kakkar, M., Holderle, K., Sheth, M., Arany, S., Schiff, L., & Planerova, A. (2021). Orofacial manifestation and dental management of sickle cell disease: A scoping review. Anemia, 2021, 5556708.

Yu, W. W., Reddy, T., & Barnhart, M. (2024). Dental care for people with sickle cell disease: A rapid response literature review. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.

Makolo, D. K., Mutombo, A. M., Bushabu, F. N., Lubamba, G. P., Yemweni, B. K., Inganya, E. E., Marob, P. S., Kazadi, E. K., Bukama, J. M. K., & Milolo, A. M. (2024). Dental tissues of sickle cell anemia and its impact on the quality of life related to oral health. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, 46(4), 408–414.

Rai, A., Vaishali, V., Naikmasur, V. G., Kumar, A., & Sattur, A. (2016). Aplastic anemia presenting as bleeding of gingiva: Case report and dental considerations. The Saudi Journal for Dental Research, 7(1), 69–72.

Morikawa, S., Watanabe, K., Usuda, S., et al. (2021). Proposed protocol for treatment of severe periodontitis without platelet transfusion in patients with aplastic anemia: A case report. Journal of Medical Case Reports, 15, 581.

Furlong, E., & Carter, T. (2020). Aplastic anaemia: Current concepts in diagnosis and management. Journal of Paediatrics and Child Health, 56(7), 1023–1028.

Brennan, M. T., Sankar, V., Baccaglini, L., Pillemer, S. R., Kingman, A., Nunez, O., Young, N. S., & Atkinson, J. C. (2001). Oral manifestations in patients with aplastic anemia. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 92(5), 503–508.

Puhar, I., Božić, D., Žabarović, D., Jelušić, D., & Plančak, D. (2015). Severe generalized periodontitis in a patient with an aplastic anemia: A 5 year follow-up case report. Acta Stomatologica Croatica, 49(2), 151–157.

Reis, T. C., Bortolotti, F., Innocentini, L. M. A. R., Ferrari, T. C., Ricz, H. M. A., Cunha, R. L. G., et al. (2022). Assessment of oral health condition in recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, 44, 549–554.

Hung, M., Mohajeri, A., Marx, J., Ward, C., & Lipsky, M. S. (2025). Exploring the association of vitamin B12 deficiency and dental health in older adults. Frontiers in Nutrition, 12, 1589062.

Zhu, J., He, Y., Feng, H., Wang, Y., & Ge, Z. (2024). B12 deficiency-related glossitis is highly associated with high gastrin-17 and low pepsinogen I. Journal of Oral Pathology & Medicine, 53(2), 142–149.

Boukssim, S., & Chbicheb, S. (2025). Navigating pernicious anemia: Oral health as a window to systemic disease. Current Oral Health Reports, 12, 5.

Boukssim, S., & Chbicheb, S. (2024). Oral manifestations of vitamin B12 deficiency associated with pernicious anemia: A case report. International Journal of Surgery Case Reports, 121, 109931.

Mizumoto, J. (2021). Hunter's glossitis. Internal Medicine, 60(7), 1139.

BÖLÜM 14

Crocus sativus L.'nin Psoriasis Patogenezindeki Olası Rolü

***Esma Nur Özkan Bülbül*[1]**

[1] Öğr. Gör., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO
ORCID: 0009-0005-4675-8823

GİRİŞ

Psoriasis, yaygın görülmesine rağmen henüz kesin bir tedavisi olmayan ve sık tekrar eden, insan yaşamını ciddi şekilde etkileyen ve yaşam kalitesini azaltan kronik bir hastalıktır. Standart tedavide kullanılan hidrokortizonun belirgin yan etkileri göz önüne alındığında; bitkisel ajanların bu olumsuz etkileri hafifletme, remisyon süresini uzatma veya doğrudan bir alternatif tedavi sunma potansiyeline odaklanmak büyük önem taşımaktadır. Çalışmada diğer bitkisel kaynaklar yerine *Crocus sativus L.* üzerine odaklanılması, bitkinin hedeflenen moleküler mekanizmalar üzerindeki yüksek potansiyel etkilerine dayanmaktadır.

1. *Crocus Sativus L.*:Botanik Özellikleri ve Yetiştiriciliği

Latince bilimsel adı *Crocus Sativus L.* olan safran bitkisi tıbbi bitkiler arasında "kırmızı altın" olarak isimlendirilen Iridaceae familyasına ait çok yıllık ve soğanlı bir türdür.Yüzyıllardır tıp ve gastronomi alanında kullanımıyla zengin bir tarihe sahip olan bu tür Azerbeycan, Çin, Mısır ,Fransa,Türkiye ve İrlanda gibi geniş bir coğrafyada kültürü yapılan ve bilinen bir bitkidir.Safran yaklaşık 30 cm yüksekliğe ulaşabilen uzun-ince yapılara sahip yaprakları ve kadeh şeklindeki canlı mor renkli çiçekleriyle karakteristik bir morfoloji sergiler. Kültüre alınmasındaki zorluklar ve geç verim alma gibi kısıtlılıklara karşın C.Sativus yetiştiriciliğine olan ilgi son yıllarda artış kaydetmiştir. Buna karşın üretim maliyetleri ve zorluklar sebebiyle birçok ülkede hasat faaliyetleri kademeli olarak terk edilmiştir.(Saadat ve ark., 2024). Crocus cinsi doğada 100 türden oluşmaktadır.Bunlar orta güney Avrupa(Balkan Peninsula,Kuze Afrika ve Doğu Asya da daha çok bulunurlar.Bu cinsin çoğu türü bahçelerde ve parklarda renkli çiçeklerinden dolayı süs bitkileri olarak kullanılırken, Crocus Sativus L.yenilebilir amaçla yetiştirilen tek türdür.

Safran kullanımı çok eskilere dayanır.Safranın en eski tasvirleri,yaklaşık 4000 yıl önce Girit bölgesindeki Minos uygarlığına ait bazı resim ve seramiklerde görülmüştür.Çiçeklerin stigmaları,tüm aromasını ve organoleptik özelliklerini korumak amaçlı geleneksel olarak şafak vakti elle toplanır.Ardından stigmalar gölgede kurutulur ve en son olarak toz haline getirilir.Kendine özgü tadı ve sarı-turuncu rengi nedeniyle Arap,Avrupa,Hint ve İran mutfaklarında eski çağlardan beri baharat olarak kullanılmaktadır.Ayrıca likörlerde,şekerlemelerde,gıda takviyelerinde ve tıbbi renklendirme amaçlı kullanılmaktadır(Butnariu ve ark., 2022).

1.1.Fitokimyasal Profil ve Sekonder Metabolitleri

Safran olarak bilinen Crocus Sativa L.nin fitokimyasal profili oldukça zengin ve çeşitlidir; bu durum bitkinin tıbbi ve besinsel değerine doğrudan katkı sağlar. Bu profil, başta antioksidan ve terapötik özelliklerden sorumlu karetenoidler, fenolik asitleri ve flavanoidler olmak üzere çok sayıda biyoaktif bileşenden oluşur. Bitkinin fitobileşenleri incelendiğinde acı, tat ve koku ve renkten sorumlu

ana unsurlar olduğu düşünülen birkaç bileşik tanımlanmıştır.Bunlar teknik olarak,terpenoid yapısındadir ve terpenoid öncüllerinden türetilmiştir.Özellikle trans-krosetin ve bunun glikolize formları(krosinler gibi) apokeratenoid sınıfındandır. Bunların yanında; trans-krosetin di(β-D-gentibiosil)ester ve trans-krosetin((β-D-gentibiosil)-(β-D-glukosil) ester ile birlikte,önceden sırasıyla monoterpen glikozit ve monoterpen olarak tanımlanan ve zeaksantinin bozunma ürünleri olduğu kabul edilen pikrokrosin ile safranal bu grupta yer alır.Baharatın rengineve biyolojik etkilerine katkı sunan diğer ikincil bileşenler kaempferol ile quercetinin glikozidik türevleridir. Safranın kendi özgü aromasına katkıda bulunan bir diğer grup ise izoforon ile ilişkili uçucu bileşiklerdir (Butnariu ve ark., 2022)

Bitki oldukça çeşili kimyasal özellikler gösterir.Yapılan analizler safranın yapısında karetenoidler , polifenoller ve flavanoidlerin yanısıra terpenler de dahil olmak üzere 150 den fazla uçucu ve uçucu olmayan bileşen olduğunu ortaya koymuştur. (Abdian ve ark., 2024).

Safran bileşimindeki acı taddan sorumlu ana madde,safranalın glukozidik öncülü olan pikrokrosindir.Pikrokrosinin hidroliz olmasıyla glukoz ve safranın temel uçucu aroma bileşeni olan safranal elde edilir.Safrana karakteristik rengini veren en önemli bileşenler suda yüksek çözünürlüğe sahip krosin ve trikrosindir;bununla birlikte bitki serbest krosetin ile az miktarda zeaksantin ,α/β karoten ve antosiyanin pigmentlerini barındırır.Safranın uçucu yağ profilinin yarısından fazlasını oluşturan safranal taze dokuda glikozidik formda saklanırken sıcaklık artışı veya depolama süresince pikrokrosinin parçalanmasıyla ortaya çıkar.(Wang ve ark., 2022) Karetenoid maddesi olan krosetin Crocus Sativa'nın stigmasından ekstrakte edilmiştir. Çoklu doymamış konjuge oleik asit yapısına sahip doğal bir pigment bileşenidir.Aynı zamanda krosetin maddesinin sarı rengi çeşitli yemeklerde doğal renk verici olarak kullanılmaktadır. (Liu ve ark., 2025)

1.2.Farmakolojik Potansiyeli ve Terapötik Etkileri

Crocus Sativa L. ve en önemli aktif maddesi olan krosetin geniş alanda farmakolojik etkiler göstermektedir. Yapılan araştırmalar safranın gösterdiği antidepresan, antikarsinojenik, antiaterosklerotik, antidiyabetik etkilerin antioksidan ,antiinflamatuvar ve antiapoptopik yollar aracılığıyla düzenlendiğine dikkat çekmektedir.(Liu ve ark., 2025)

Yapılan bir çalışmada safran ve onun aktif içeriklerinin antienflamatuvar faktörleri arttırmada ve diabetes mellitustaki enflamatuvar ajanları iyileştirmede faydalı olabildiği gösterilmiştir.(Nasimi Doost Azgomi ve ark., 2022) Yine başka bir çalışmada, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında krosinin antioksidan antienflamatuvar ve hücre koruyucu özelliklerine odaklanılarak nöro koruyucu etkileri değerlendirilmiştir ve sonuç olarak bu hastalıklara karşı safranın nöroprotektif ajan olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. (Tayarani-Najaran ve ark., 2026).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada,safran(*Crocus Sativa L.)* petal ve stamen ekstraktlarının anti-inflamatuar etkileri değerlendirilmiş ve altta yatan mekanizmaları incelenmiştir. Bitkinin önemli aktif fitobileşenleri pikrokrosin, krosin, krosetin ve safranal antiinflamatuar aktivite gösterirler;bu etkiyi tümör nekrozis faktör(TNF –α) ,interlökinler (IL-1, IL-10) gibi inflamatuar faktörleri regüle ederek gerçekleştirirler(Yang ve ark., 2024).Safranın serum düzeylerindeki nükleer transkripsiyon faktörü κB p65 birimi,tümör nekroz faktörü-alfa(TNF-α), interferon gamma(IFN-γ) ve IL-1β,IL-6,IL-12,IL-17A gibi bazı interlökinlerin inhibisyonu üzerinde yararlı etkileri bildirilmiştir.Ayrıca safranın NF-κB'nin antagonisti ve peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gamma (PPAR-γ)agonisti olduğu bilinmektedir.Buna ek olarak safran, miyeloperoksidaz (MPO), siklooksijenaz-2 (COX-2), indüklenebilir nitrikoksit sentaz (iNOS), fosfolipaz A2 ve prostanoidler gibi önemli proinflamatuar enzimlerin aktivitesini azaltır(Zeinali ve ark., 2019).

1.3. *Crocus Sativus L.* Bağırsak- deri ekseni

Yapılan bir çalışmada krosinin antioksidant,antiinflamatuvar ,antiapoptotik özellikleri sayesinde kolon koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır.NrF2/ HO-1 sinyal yolağının aktivasyonu ve kaspaz-3 aktivitesinin aşağı regülasyonu ile ilişkili olduğu değerlendirilmektedir (Khodir ve ark., 2019).Bir başka çalışmada ise krosinin ülseratif kolit hastalığına karşı terpötik etkileri ratlarda önemli ölçüde gözlemlenmiş.Kolonun normal uzunluğunu ve ağırlığını yeniden kazandırdığı gözlemlenmiş. Dahası kolon kesitlerinden alınan mikro görüntülerin patolojik incelemesi, krosinin bağırsak bezleri hasarını, kanamayı ve iltihap azaltma yeteneğini ortaya koymuştur.(Albalawi ve ark., 2023).Safranın biyoaktif bileşenleri immün ssstem ile ilişkili bozukluklarda sağlığı iyileştirecek önemli faydalar sağladığı görülmüştür.Bu biyoaktif bileşenlerin hem hücresel hem de humoral bağışıklık fonksiyonlarını etkileyebildikleri görülmüştür.(Zeinali ve ark., 2019)Yine başka bir çalışmada Crocus Sativa tepal ekstraktlarının (CTE) metabolik bzuklukları hafifletmek için umut vaad eden bir yaklaşım olduğunu göstermiştir.CTE oral alımının gut mikrobiyata kompozisyonunu düzelttiğini ve kısa zindirli yağ asit üretimini arttırdığı ve antienflamatuvar bakteri cinslerini arttırdığı gözlemlenmiştir.Aynı zamanda intestinal bariyet bütünlüğünü geliştirdiğini ve oniki bağırsak ve karaciğerdeki inflamasyonda azalttığı görülmüştür (Bursać et al., 2026).Bir başka çalışmada ise krosetinin radyasyon ile indüklenmiş bağırsak epitel hücrelerindeki hasarı iyileştirdiği ve radyasyondan koruma için umut vaad eden bir ajan olduğu görülmüştür(Zhang ve ark., 2020).

2. Psoriasis ve Epidemiyolojisi

Psoriasis(sedef) hastalığı immün sistem aracılığıyla geliştiği bilinen organa özgü inflamatuvar bir hastalıktır.Yaşamın herhangi bir bölümünde ortaya çıkabilen ve ömür boyu devam eden bir cilt hastalığıdır.Günümüzde psoriasis,

dünya çapında 125 milyondan fazla bireyi etkileyen önemli bir küresel sağlık sorunudur.Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün 2016 yılında yayımladığı küresel rapora göre psoriasis dünya genelinde prevalansı giderek artan (%0,09-11,4) bir tablo sergilemektedir. Son yıllarda yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, Amerika Birleşik Devletlerinde %2,7 ,Asya da %0,3-2,4 ve Avrupa da %0,73-2,9 oranlarıyla hastalığın yaygınlığında belirgin bir profil olduğunu göstermektedir.Bazı epidemiyolojik veriler, coğrafik değişkenlik ile ekvator etkilerin psoriasis yaygınlığı üzerinde doğrudan ilişkili olduğuna işaret etmektedir.Irk ve etnik farklılıkların da sedef hastalığının yaygınlığında belirleyici bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Cinsiyetler arası dağılıma bakıldığında erkek ve kadınlarda görülme sıklığı eşit olmakla birlikte,hastalığın kadınlarda daha erken yaşlarda başladığı tespit edilmiştir.Psoriasisin yüksek klinik yük oluşturması,zamanla artış gösteren komorbid durumlarla ilişkilendirilmektedir. Hastaların yaşam kalitesi bu durumdan oldukça olumsuz etkilenmekte; hatta bazı olgularda maruz kalınan stigmatizasyon sosyal izolasyon nedeniyle kalıcı kronik depresyon , anksiyete ve hatta intihar girişimleri görülebilmektedir.Dünya Sağlık Örgütü,Ulusal Sedef Hastalığı Vakfı,Uluslararası Sedef Hastalığı Dernekleri Federasyonu,Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ve Uluslararası Sedef Hastalığı Konseyi, hastalar arasındaki farkındalığı arttırmak ,bireysel damgalanma, önyargılarla mücadele etmek ve hasta bakım standartlarını iyileştirmek ,geliştirmek amacıyla çalışmalarını sürdürmektedir.(Srivastava ve ark., 2021)

2.1.Psoriasis patogenezi

Sedef hastalığı belirgin kızarmış,beyaz pullu deri plakları ile iyi ayırt edilebilir bir hastalıktır. Derideki psoriatik lezyonlar aylarca ve hatta yıllarca inatçı bir şekilde durabilir.Sedef hastalığından muzdarip kişiler kuru cilt,pul dökülmesiyle birlikte yanma hissi, kaşıntı ,ağrı,prurisit ve kanama yaşayabilirler.(Srivastava ve ark., 2021) Epidermal hücreler cildin en dış tabakasını oluştururlar ve programlanmış bir dizi çeşitli çoğalma/faklılaşma olayından geçerler. Düzenli ve ardışık olan bu süreç sırasında spesifik çeşitli proteinlerin ekspresyonu gerçekleşir.Bu belli bazı proteinlerin ekspresyonu sonrasında epidermal proteinler transglutaminazlar tarafındançapraz bağlanarak boynuzsu bir zar oluşturur.Ancak bu süreçteki anormallikler bariyer fonksiyon bozukluğuna yol açarak iktiyozis vulgaris,atopik dermatit(AD),sedef hastalığı ve ciltle ilgili neoplaziler gibi cilt hastalıklarına neden olabilir.Normal cilt hücrelerinin yenilenme süresi bir aydır oysa psoriasiste epidermal hücreler sadece dört günde yenilenir.Keratinosit epidermisin ana yapıtaşıdır ve psoriatik inflamatuar süreçte yer alan başlıca sitokinlerin hedef hücresidir.Psoriatik fenotipin başlangıcı ve gelişimi keratinositlerin artan çoğalması ve bozulmuş faklılaşması nedeniyle meydana gelir.

Psoriasis birden fazla risk faktörü tarafından tetiklenebilen yaygın bir kronik inflamatuar cilt hastalığı olduğu bilinmektedir.Bu hastalık antijen sunumu,transkripsiyonel düzenleme ,immün hücresi aktivasyonu,inflamatuar sitokin bağlantıları ve hücreler arası sinyalleşme dahil olmak üzere bir dizi karmaşık ancak kendi içinde muazzam bir düzeni olan süreci içerir.Keratinositlerin proliferasyonu ve farklılaşmasında görülen anormallikler sedef hastalığının başlıca patofizyolojik belirtileridir.Geleneksel olarak sedef hastalığı,Th1 /17 hücre aracılı ve IL-23/IL-17 inflamatuar eksenine bağlı bir sistematik hastalık olarak kabul edilmiştir.(Qin ve ark., 2022).

2.1.2.Psoriasis ve bağırsak-deri ekseni

Son yıllarda psoriasis ve mikrobiyata ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar, bağırsak disbiyozunun sedef hastalığının patogenezinde kritik bir rol üstlendiğine dair giderek artan kanıtlar sunmaktadır.Bu doğrultuda probiyotik takviyesi ve fekal mikrobiyata transplantasyonunun sedef hastaları için koruyucu ve terapötik stratejiler geliştirmede potansiyel sunduğu ifade edilebilir(Lai ve ark., 2023). Bağırsak mikrobiyatasının vücudumuzdaki immun homeostazı düzenleyen sedef hastalığını ortaya çıkışı, seyri ve prognozu ile yakından ilişkisi olduğunu göstermiştir.Psoriasis hastalarında bağırsak bağırsak mikrobiyell bolluğu ve çeşitliliği,bağırsak mikrobiyata bozuklukları ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminde azalma ,Firmicutes/Bacterioidetes oranındaki anormallikler vb. dahil olmak üzere önemli ölçüde değişmiştir.Ayrıca sedef hastalarının bağırsak mikrobiyatası sistemik kullandıkları ilaç ve kimyasal ilaçlarla yapılan tedavi ardından da değişmiştir.Bu durum, bağırsak mikrobiyatasının tedavi etkinliğini değerlendirmek için potansiyel bir tedaviye yanıt belirteci olabileceğini ortaya koymaktadır.Oral probiyotik ve prebiyotik uygulama yanısıra fekal mikrobiyal naklinin de sedef hastalığı hastalarında önemli fayda sağladığı bildirilmiştir. Hasarlı bağırsak bariyeri, inflamatuar mediyatörler ve gut disbiyozisi ile indüklenmiş disregüle metabolitler dramatik olarak deri homeostazını etkilemektedir.Bu durum da dolayısıyla deri hastalıklarına neden olabilmektedir.Bağırsak mikrobiyata homeostazında önemli düzenleyiciler olarak diet, yaşam şekli ve duyarlı genler sedef hastalığının aynı zamanda patojenik faktörleridir.(Xue ve ark., 2025)

Bir çalışmada,IL-23 cilt,bağırsak ve eklemler arasındaki karömaşık etkileşimde hayati bir rol oynadığı ve sedef hastalığı,psiyorik artrit(PsA),inflamatuar bağırsak hastalığı (IBD) ve behçet hastalığı gibi çeşitli inflamatuar hastalıkları patogenezine önemli ölçüde katkıda bulunduğu gösterilmiştir.IL-23 ün keratinosit proliferasyonu ve kronik deri inflamasyonunu uyardığını ve sürdürdüğünü kanıtlamışlardır.Benzer olarak,IBD de IL-23 ün bağırsak inflamasyonunu arttırdığı ve yapısal hasar ve hastalığın ilerlemesine katkı sağladığı görülmüştür.Dolayısıyla,IL-23 inhibitörlerinin bu durumlarda potansiyel biyolojik ajanlar olduğu söylenebilir.(Zabotti ve ark., 2025).Bir başka

çalışmada, atopik dermatit ve sedef hastalığının tedavisinde hastanın biresel mikrobiyom karakteristiğine uygun kişisel tedavi planları önerilmektedir.(Chen et al., 2024).Yine yakın zamanda yapılan çalışmalar otoimmün hastalıklarda bağırsak mikrobiyomunun potansiyel rolünü göstermektedir.Gut mikrobiyomu tarafından üretilen primer metabolitler olan kısa zincirli yağ asitleri(SCFA) otoimmünitede önemli rol oynamaktadır.Kısa zincirli yağ asitleri vücut immün fonksiyonunu geliştirmek için bağışıklık hücrelerini düzenleyebilir aynı zamanda potansiyel olarak sedef hastalığının tedavi ve korumasında da etkilidir.Yapılan bir çalışmaya göre sedef hastalığında kısa zincirli yağ asitlerinin adaptif bağışıklık sistemindeki T ve B hücrelerini düzenlediği gösterilmiştir.(Zhang ve ark.,2024).Bir başka çalışmada yine bu bağırsak- sedef ilişkisinin oldukça güçlü olduğundaa değinmiş ve bakteriyoteraapötik (probiyotik,prebiyotik,metabiyota ve fekal mikrobiyata transplantasyonu)yaklaşımların faydalı olabileceğini göstermiştir.(Kapoor ve ark.,2022)

3. Crocus sativus L. ve Psoriasis İlişkisi

Psoriasis şu anda tedavi edilemez bir hastalıktır.Bu nedenle mevcut tüm tedavi yaklaşımları sadece bu hastalığın cilt belirtilerini hafifletmeyi amaçlamaktadır. Psoriasis tedavileri arasında topikal uygulama,sistemik uygulama ve fototerapi yer almaktadır. Kortikosteroidler (deksametazon,klobetazol gibi) ve D vit analogları (takalsitol,kalsitrol) iltihabı ve kaşıntıyı azaltarak ve psiotrik pulları iyileştirerek sedef hastalığında kullanılan en yaygın topikal ajanlardır. İmmunsupresanların (siklosporin, metatreksat) veya retinoidlerin (asitresin) oral olarak uygulanması, iltihabi ve keratinositlerin aşırı çoğalmasını engelleyerek sedef hastalığı üzerinde yararlı etkiler göstermiştir. Ancak tüm bu tedaviler çeşitli yan etkiler gösterebilmektedir ve bu da hastalığın memnuniyetini azaltmaktadır. Örneğin,uzun dönem steroid kullanımı deri atropisine sebep olabilmekte ve enfeksiyona duyarlı hale getirebilmektedir. Aynı zamanda bu ilaçların psikolojik hastalıklara sebep olma riski de mevcuttur. Psoriasis hastaları düşük doz uzun dönem metotreksat tedavisi sonrası karaciğer ve mide rahatsızlıkları yaşayabilmektedir.Bu hastalıkların kemik iliği baskılanması ve saç dökülmesi gibi yan etkileri de görülebilmektedir. Sekukinumab aynı şekilde nazofarenjit ve üst solunum yolu enkefsiyonları gibi çeşitli yan etkiler göstermektedir. Bütün bu durumlar psoriasis hastaları için alternatif tedavi yollarını ihtiyaç haline getirmektedir.Doğal ürünler ve bitkisel ilaçlar gelekeneksel olarak yıllardır psoriasis ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. (Nguyen, 2021). Safran(*Crocus Sativus L.)* bitkisi de hücresel düzeyde etkilediği enflamatuar sinyal yolakları sebebiyle psoriasis hastalığı ile ilişkilendirilmekte ve hastalığın semptom kontrolü ile tedavisinde ümit vaad eden alternatif bir seçenek sunmaktadır.

3.1. Crocus sativus L. bileşenlerinin psoriasis ile ilişkili inflamatuvar mekanizmalar üzerindeki olası etkileri

Psoriasis(sedef)hastalığı,inflamatuar bir deri hastalığıdır ve aktif fosforile NF-κB'nin yükselen seviyeleriyle karakterize edilmiştir.Genomik çalışmalar psoriasisi NF- κB yolağının mediyatörleriyle ilişkilendirilmiştir.Birçok antipsoriatik tedaviler tedaviler tümör nekroz faktör blokörleri ve glukokortikoidler içermektedir ki bunlar aktif NF- κB seviyelerini azaltır.Bunun yanısıra aşağı akış unsurlarını hedefleyerek etki gösterir;ancak bu yolağın kronik şekilde inhibe edilmesi,immün yetersizlik riskini beraberinde getirir.Bundan dolayı,NF-κB'yi hedefleyen yeni terapötik yaklaşımlarla,lokalize uygulamalar patolojik hücrelere seçici veya kısmi inhibisyon ve kısa tedavi süreleri gibi yöntemlerle yan etkileri sınırlayan hassas bir dengenin gözetilmesi şarttır (Goldminz ve ark., 2013).

Bununla ilişkili olarak yakın zamanda yapılan bir çalışma, krosinin akciğer dokusundaki toplam WBC ve infamasyon hücrelerinin artmasını önlediği görülmüştür.Alerjik astım ve hava yolu inflamasyonunda önemli bir laboratuvar modeli olan ovalbumine (OVA)duyarlı hale getirilmiş fareler üzerinde histopatolojik değişimlere neden olduğu görülmüş.Üstelik krosinin bu farelerde Nf-κB ve IL-17 mRNA ve protein düzeylerinde artışı üzerinde baskılayıcı etkiler gösterirken, Nrf2 ve HO-1ekspresyon düzeylerini koruduğu gözlemlenmiştir. Bunun yanısıra, krosinin etkili yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında giderek daha belirgin hale geldiği görülmüştür (Zeinali ve ark., 2019).Bu durum molekülün etkisinin tesadüf olmadığını ,doza bağımlı spesifik bir farmakolojik yanıt olduğunu gösterir.

Yapılan bir başka çalışmada TARC/CCL7 ve MDC/CCL22 kemokinlerinin lenfositlerin deriye migrasyonunda kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir.Bu doğrultuda keratinositlerden TARC/CCL17 ve MDC/CCL22 salınımının baskılanması ,enflamatuar deri hastalıklarının tedavisinde belirleyici bir terapötik hedef sunmaktadır.Nitekim krosin ile gerçekleştirilen ön muamele,TNF-α ve IFN-γ ile uyarılan HaCaT hücrelerinde bu kemokinlerin mRNA ekspresyonu düzeylerini belirgin şekilde düşürdüğü tespit edilmiştir. (Park ve ark., 2015).Başka bir çalışma da krosetinin ağrılı inflamatuar durumların ve kronik artrit tablosunun tedavisinde faydalı olduğunu göstermektedir (Li et al., 2018). Çok sayıda farmakolojik çalışma, krosinin antioksidan, antiaterosklerotik, antidepresan ve antienflamatuar etkiler gibi geniş alanda aktivitelere sahip olduğunu ortaya koymuştur.Bazı çalışmalar krosinin Nf-κB aracılığıyla oluşan osteoklastogenezi baskıladığını göstermiştir. Önceki laboratuvar çalışmaları da yine krosinin TNF-α/IFN-γ ile uyarılmış keratinositlerin Nf-κB yolağı üzerinde inhibitör etki oluşturduğunu göstermiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmada krosinin

antiapoptopik ve proliferatif genlerin aşağı regülasyonunda rol oynadığı ve U266 hücrelerinde apoptopik süreci indüklediği görülmüştür.(Kim ve ark., 2017).

SONUÇ

Safran (*Crocus Sativus L.*)bitkisi ile Psoriasis(sedef) hastalığı üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Buna karşın, konudan bağımsız olarak yürütülen münferit çalışmalar değerlendirildiğinde; bitkinin sahip olduğu etki mekanizmalarının psiorasis patogenezinde kritik rol oynayan moleküler yolaklarla belirgin bir örtüşme gösterdiğini ortaya koyan çok sayıda veri bulunmaktadır.

Crocus Sativus L.biyoaktif bileşenlerinin (krosin, krosetin, safranal ve pikrokrosin) IL-17/NF-κB/MAPK/Nrf2 sinyal ağları üzerinden antienflamatuar potansiyeli gösterilmiş olsa da psoriasis patogenezine özgü hücresel ve moleküler mekanizmalardaki rolleri henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

Literatürün mevcut durumu incelendiğinde öne çıkan başlıca araştırma boşlukları görülmektedir.Mevcut preklinik veriler genelde hiperplazi ve enflamasyon düğümlerine odaklanmıştır.Buna karşın,psöriyatik keratinosit modellerinde (HaCaT veya primer hücreler)krosin ve türevlerinin epidermal bariyer proteinleri (filaggrin,loricrin,inwolukrin)ve apoptoz/nekroptoz düzenleyicileri (caspase-3 ,RIPK1/RIPK3/MLKL) üzerindeki özel etkileri rapor edilmemiştir.Yine,safran bileşenlerinin in silico ağ farmakolojisi çalışmaları bulunmakla birlikte,bu analizler çoğunlukla genel enflamasyon veya melazma gibi farklı dermatolojik hedefler ile sınırlı kalmıştır.Psoriasis patogenezinde kritik rol oynayan JAK2,STAT3,TYK2,IL-17RA ve TRAF6 protein paneli üzerinde odaklanmış kapsamlı moleküler kenetlenme ve moleküler dinamik(MD) simülasyonlarına ihtiyaç vardır.Bunların yanısıra,krosinin hidrofilik yapısı,stratum corneum bariyerini geçişte kısıtlayıcı bir faktördür.Bu nedenle etken maddelerin transdermal absorbsiyonunu ve lezyon hedefli salınımını sağlayacak ethosom,transferosom veya nano yapılı lipid taşıyıcı gibi rasyonel nano sistemlerin geliştirilmesi ve Franz difüzyon hücreleri ile doğrulanması gerekmektedir.Bir başka konu da,biyoaktif bileşen oranlarının değişkenliği göz önüne alındığında araştırmalarda yalnızca standart özütlerin değil;krosin izomerleri ,pikrokrosin ve safranal oranlarını içeren çoklu kalite profillerinin tanımlanması,tekli bileşenlere kıyasla olası fitokimyasal sinerjinin ortaya konulması açısından kritik önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

Abdian, S., Fakhri, S., & Echeverría, J. (2024). Saffron and its major constituents against neurodegenerative diseases: A mechanistic review. *Phytomedicine*, 135, Article 156056.

Albalawi, G., Albalawi, M., & Al-Gayyar, M. (2023). Curative effects of crocin in ulcerative colitis via modulating apoptosis and inflammation. *International Immunopharmacology*, 118, Article 110057.

Bursać, B., Vratarić, M., & Djordjevic, A. (2026). Oral administration of *Crocus sativus* tepals extract restores high-fat diet-induced gut dysbiosis and modulates intestinal inflammation and hepatic lipid metabolism. *BioFactors*, 52(1).

Butnariu, M., Quispe, C., & Cho, W. (2022). The pharmacological activities of *Crocus sativus* L.: A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of its phytoconstituents. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, Article 8214821.

Chen, M., Wang, R., & Wang, T. (2023). Gut microbiota and skin pathologies: Mechanism of the gut-skin axis in atopic dermatitis and psoriasis. *International Immunopharmacology*, 123, Article 110707.

Galeotti, N. (2017). *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *Journal of Ethnopharmacology*, 200, 136–146.

Goldminz, A., Au, S., & Lizzul, P. (2013). NF-κB: An essential transcription factor in psoriasis. *Journal of Dermatological Science*, 69(1), 12–18.

Kapoor, B., Gulati, M., & Gupta, R. (2021). Psoriasis: Interplay between dysbiosis and host immune system. *Autoimmunity Reviews*, 20(11), Article 102941.

Khodir, A., Said, E., & Salem, H. (2019). Targeting Nrf2/HO-1 signaling by crocin: Role in attenuation of AA-induced ulcerative colitis in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110, 389–399.

Kim, B., Lee, K., & Park, B. (2017). Crocin suppresses constitutively active STAT3 through induction of protein tyrosine phosphatase SHP-1. *Journal of Cellular Biochemistry*, 118(10), 3290–3298.

Lai, Y., Wu, X., & Shi, Z. (2023). Impact of gut bacterial metabolites on psoriasis and psoriatic arthritis: Current status and future perspectives. *Journal of Investigative Dermatology*, 143(8), 1395–1404.

Li, Y., Kakkar, R., & Wang, J. (2018). In vivo and in vitro approach to anti-arthritic and anti-inflammatory effect of crocetin by alteration of nuclear factor-E2-related factor 2/hem oxygenase (HO)-1 and NF-κB expression. *Frontiers in Pharmacology*, 9, Article 1341.

Liu, L., Qiu, F., & Wu, Q. (2023). Crocetin, a versatile carotenoid: Novel insights into pharmacological effects, molecular mechanisms, and therapeutic potential. *International Immunopharmacology*, 124, Article 110972.

Nasimi Doost Azgomi, R., Karimi, A., & Moini Jazani, A. (2022). The mechanisms of saffron (*Crocus sativus*) on the inflammatory pathways of diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 16(3), Article 102434.

Nguyen, L. (2023). Clinical efficacy and target signaling pathways of natural products in psoriasis treatment: A systematic review. *Phytomedicine*, 112, Article 154678.

Park, J., Lee, K., & Yoon, J. (2020). Suppression of Th2 chemokines by crocin via blocking of ERK-MAPK/NF-κB/STAT1 signalling pathways in TNF-α/IFN-γ-stimulated human epidermal keratinocytes. *Experimental Dermatology*, 29(1), 58–66.

Qin, D., Ma, L., & Qin, L. (2022). Potential role of the epidermal differentiation complex in the pathogenesis of psoriasis. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 27(4), Article 125.

Saadat, S., Ghasemi, Z., & Boskabady, M. (2021). An overview of pharmacological effects of *Crocus sativus* and its constituents. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 24(9), 1150–1166.

Srivastava, A., Chand Yadav, T., & Prasad, R. (2021). Insights into interplay of immunopathophysiological events and molecular mechanistic cascades in psoriasis and its associated comorbidities. *Journal of Autoimmunity*, 118, Article 102610.

Tayarani-Najaran, Z., Hadipour, E., & Ramazani, E. (2021). Antioxidant, anti-inflammatory and cytoprotective effects of crocin, a bioactive constituent of saffron, in Alzheimer's and Parkinson's diseases with a focus on molecular mechanisms: A systematic review. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 11(3), 208–229.

Wang, C., Ma, Q., & Yuan, C. (2022). Effects of saffron and its active constituent crocin on cancer management: A narrative review. *Longhua Chinese Medicine*, 5, Article 35.

Xue, M., Deng, Q., & Yang, X. (2023). Alterations of gut microbiota for the onset and treatment of psoriasis: A systematic review. *European Journal of Pharmacology*, 951, Article 175790.

Yang, L., Xu, H., & Gao, Y. (2024). *Crocus sativus* L. produces anti-inflammatory effects and regulates the NLRP3-NF-κB pathway. *Acupuncture and Herbal Medicine*, 4(3), 375–385.

Zabotti, A., Novelli, L., & McGonagle, D. (2020). The pivotal role of Interleukin-23 in the skin-gut-joint axis. *Journal of Autoimmunity*, 111, Article 102456.

Zeinali, M., Zirak, M., & Hosseinzadeh, H. (2019). Immunoregulatory and anti-inflammatory properties of *Crocus sativus* (Saffron) and its main active constituents: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(4), 334–344.

Zhang, C., Chen, K., & Chen, H. (2020). Protective effects of crocetin against radiation-induced injury in intestinal epithelial cells. *BioMed Research International*, 2020, Article 6329486.

Zhang, Q., Zhao, L., & Wang, H. (2023). Advances in the mechanism of action of short-chain fatty acids in psoriasis. *International Immunopharmacology*, 121, Article 110461.

BÖLÜM 15

Gebelik Öncesi Paternal Beslenme ve Nesiller Arası Metabolik Programlama: Sperm Epigenetiğinin Rolü

***Ferhan Çelik*[1]**

[1] Doktor Öğretim Üyesi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0000-0003-1858-529X

1. GİRİŞ

Hastalıkların Gelişimsel Kökenleri (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD) hipotezi, erken yaşam dönemindeki çevresel maruziyetlerin yetişkinlikte ortaya çıkan kronik hastalıkların riskini belirleyebileceğini öne sürmektedir (Eid et al., 2022). Bu çerçevede araştırmalar tarihsel olarak büyük ölçüde anne beslenmesi ve gebelik dönemi maruziyetleri üzerine yoğunlaşmıştır (Durojaye, Ganguly, Li, & Tollefsbol, 2025; Eid et al., 2022).

Obeziteyle ilişkili hastalıkların, özellikle tip 2 diyabet ve metabolik sendromun, Avrupa sağlık sistemlerine yıllık milyarlarca avroya mal olduğu tahmin edilmektedir (Skerrett-Byrne et al., 2025). Buna karşın bilimsel ve halk sağlığı tartışmaları hâlâ büyük ölçüde anne merkezli kalmakta, babanın gebelik öncesi katkıları göreli olarak az araştırılmaktadır (Skerrett-Byrne et al., 2025).

Son yıllarda biriken deneysel ve klinik öncesi kanıtlar, gebelik öncesi paternal sağlığın da çocuğun gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Skerrett-Byrne et al., 2025). Bu bulgular, spermin yalnızca genetik bilginin taşıyıcısı olmadığını, aynı zamanda çevresel ve metabolik sinyalleri bir sonraki kuşağa aktarabilen bir epigenetik vektör olarak da işlev gördüğünü ortaya koymaktadır (Skerrett-Byrne et al., 2025).

Bu bölümde paternal beslenmenin sperm epigenomunu hangi mekanizmalarla yeniden şekillendirdiği ve bu değişikliklerin embriyonik gelişim, plasental işlev ve çocukluk çağı metabolik sağlığı üzerindeki olası sonuçları güncel literatür ışığında anlatılmaktadır (Eid et al., 2022; Skerrett-Byrne et al., 2025).

2. SPERM EPİGENETİK PROGRAMLAMA MEKANİZMALARI

2.1. DNA Metilasyonu

Spermatozoa, epididim boyunca olgunlaşırken çevresel sinyallere duyarlı, dinamik bir epigenetik profil taşımaya devam eder (Tomar et al., 2024). Baba diyetindeki değişiklikler, spermin genom çapındaki DNA metilasyon örüntüsünde farklılıklara yol açabilmektedir (Lambrot et al., 2013).

Fare modellerinde ömür boyu folat eksikliğine maruz kalan babalarda, gelişim, kanser, diyabet, otizm ve şizofreni ile ilişkilendirilen genlerde farklı metilasyon bölgeleri tanımlanmıştır (Lambrot et al., 2013). Bu metilasyon değişikliklerinin bir kısmının döllenme sonrası embriyoya aktarılabildiği ve gen ekspresyonunu etkileyebildiği bildirilmiştir (Lambrot et al., 2013). Ancak sperm DNA metilasyon değişikliklerinin her zaman yavru fenotipini doğrudan öngörmediği, bazı çalışmalarda bu ilişkinin sınırlı kaldığı da vurgulanmıştır (Tahiri et al., 2024).

2.2. Histon Modifikasyonları ve Kromatin Erişilebilirliği

İnsan ve fare spermatozoasının bir kısmında, somatik hücrelerin aksine, histonlar protaminlerle tam olarak yer değiştirmez ve gelişimsel açıdan önemli genlerin promotor bölgelerinde korunmaya devam eder (Pascoal, Geraldi, Maróstica Jr, & Ong, 2022).

Paternal obezite modellerinde, sperm kromatin erişilebilirliğinde, gelişimsel ve metabolik yolaklarla ilişkili yüzlerce bölgede farklılıklar saptanmıştır (Tahiri et al., 2024).

Folat eksikliğinin yalnızca DNA metilasyonunu değil, aynı zamanda histon metilasyonunu da etkilediği ve bu değişikliklerin özellikle gelişimle ilişkili genlerde yoğunlaştığı gösterilmiştir (Lambrot et al., 2013).

2.3. Küçük Kodlamayan RNA'lar (sncRNA)

Olgun spermatozoa; mikroRNA'lar (miRNA), PIWI ile etkileşen RNA'lar (piRNA) ve transfer RNA'dan türeyen küçük RNA parçacıklarını (tsRNA) içeren, çevresel koşullara duyarlı karmaşık bir sncRNA havuzu barındırır (Naveed et al., 2025; Yap, Patrizio, Cimmino, Sdrimas, & Telonis, 2025). Bu RNA'lar, epididim boyunca epididimozomlar adı verilen hücre dışı veziküller aracılığıyla olgunlaşmakta olan spermatozoaya aktarılmaktadır (Sharma et al., 2016; Vaz et al., 2021).

Yüksek yağlı diyetle beslenen erkek farelerde sperm tsRNA düzeylerinde yaklaşık %11'lik bir artış gözlenmiş, bu parçacıkların zigota enjeksiyonu doğal döllenmeyle elde edilen yavrularda görülen metabolik değişiklikleri yeniden oluşturmuştur (Tomar et al., 2024). Benzer şekilde, protein kısıtlı diyetle beslenen babaların spermlerinde let-7 düzeyinin azaldığı, buna karşın glisin tRNA'sının 5' uç parçalarının arttığı bildirilmiştir (Sharma et al., 2016). Yüksek yağlı diyetle ilişkili olarak artan miR-19b'nin zigota enjeksiyonu, artmış vücut ağırlığı ve glukoz metabolizması bozukluklarıyla karakterize bir fenotip oluşturmuş; bu etkilerin sonraki kuşaklara da aktarıldığı gösterilmiştir (Naveed et al., 2025).

2024 yılında yayımlanan bir çalışma, mitokondriyal tRNA'ların (mt-tRNA) ve bunların parçalarının (mt-tsRNA) diyetle indüklenen ve sperm kaynaklı epigenetik taşıyıcılar olduğunu ortaya koymuştur (Tomar et al., 2024). Bu çalışmada, gelişmekte olan germ hücrelerinin aksine, epididimdeki olgun spermatozoaların çevresel uyaranlara duyarlı olduğu belirlenmiştir (Tomar et al., 2024).

İnsanlarda yapılan analizlerde sperm mt-tsRNA düzeylerinin beden kitle indeksiyle (BKİ) ilişkili olduğu, gebelik anındaki paternal aşırı kiloluluğun ise çocukta obezite riskini iki katına çıkardığı bildirilmiştir (Tomar et al., 2024).

Anne kaynaklı aşırı beslenmenin baba hattı üzerinden üç kuşak boyunca korunan obezojenik ve hedonik fenotiplere yol açabildiği, bu aktarımda sperm tsRNA'larının aracı rol oynadığı bildirilmiştir (Sarker et al., 2019).

3. PATERNAL OBEZİTE VE YÜKSEK YAĞLI DİYETİN YAVRU METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

C57BL/6 fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada, batı tipi diyetle indüklenen paternal obezitenin sperm kromatininde 450 bölgede erişilebilirlik farklılığına yol açtığı, ancak bu epigenetik değişikliklerin yavrularda uzun vadeli metabolik bozuklukları öngörmediği bildirilmiştir (Tahiri et al., 2024). Aynı çalışmada, hem erkek hem dişi F1 yavrularının yalnızca yaşamın erken döneminde geçici ve hafif metabolik değişiklikler gösterdiği, kalıcı bir obezite veya diyabet yatkınlığı geliştirmediği belirtilmiştir (Tahiri et al., 2024). Bu bulgu, sperm epigenetik değişikliklerinin her zaman doğrudan ve kalıcı bir fenotipik sonuca dönüşmediğini, etkinin diyetin türüne, süresine ve şiddetine göre değişebileceğini düşündürmektedir (Tahiri et al., 2024).

Buna karşın bir insan kohort çalışması, paternal BKİ'nin gebelik anındaki bebeğin doğum ağırlığı, biparyetal çap, göğüs çevresi, karın çevresi ve kordon kanı kortizol düzeyi ile ilişkili olduğunu, ancak bu ilişkinin özellikle erkek yenidoğanlarda belirgin olduğunu göstermiştir (Chen et al., 2012).

Epidemiyolojik bir çalışmada, paternal BKİ'nin 11 yaşındaki ve yetişkinlikteki çocuk BKİ'si ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Chen et al., 2012).

Fels Boylamsal Çalışması kapsamında, doğumdan 3,5 yaşına kadar izlenen çocuklarda anne obezitesinin bebek BKİ eğrileri üzerindeki etkisinin baba obezitesine kıyasla daha güçlü olduğu, ancak obez babaların bebeklerinin de normal kilolu babaların bebeklerinden istatistiksel olarak farklı BKİ büyüme eğrileri sergilediği bulunmuştur (Linabery et al., 2013).

Ergenlerde uzun dönemli prognozu inceleyen bir derlemede, paternal obezitenin spermde meydana getirdiği epigenetik değişiklikler aracılığıyla çocuğun gelişimsel ve metabolik programlanmasını olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında ise sperm DNA'sındaki bazı metilasyon değişikliklerinin döllenme sonrasındaki epigenetik yeniden programlamadan kaçabilerek erken embriyoya aktarılabileceği gösterilmiştir. (Lin et al., 2023).

4. FOLAT, ÇİNKO VE TEK KARBON METABOLİZMASI

Folat, homosisteinin metionine yeniden metillenmesi ve S-adenozilmetiyonin (SAM) üretimi yoluyla tek karbon metabolizmasının merkezinde yer alır ve spermatogenez sırasında nükleik asit sentezi ile epigenetik metilasyon süreçleri için kritik öneme sahiptir (He, Zhang, Xiao, & Guo, 2025).

Sistematik derleme ve meta-analiz sonuçları, düşük paternal folat düzeylerinin sperm kalitesi, fertilite, konjenital malformasyonlar ve plasenta ağırlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Hoek, Steegers-Theunissen, Willemsen, & Schoenmakers, 2020).

İncelenen hayvan ve insan çalışmalarının bir kısmında, düşük folat alımının sperm epigenomunda genel metilasyon değişiklikleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Hoek et al., 2020).

Rastgele kontrollü FAZST çalışmasında, altı ay boyunca uygulanan folik asit (5 mg) ve çinko (30 mg) desteğinin sperm DNA metilasyon örüntüsü üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (Jenkins et al., 2022). Bu çalışmada çinkonun steroid reseptörleri ve DNA transkripsiyonunda görev alan metaloenzimlerin bir bileşeni olduğu, folatın ise DNA sentezi ve metilasyonu için tek karbon atomu sağladığı vurgulanmıştır (Jenkins et al., 2022).

Çinko ve folik asit takviyesinin bazı kohortlarda sperm parametrelerini veya gebelik sonuçlarını anlamlı biçimde iyileştirmediği de bildirilmiş, bu durumun etkinin genetik ve çevresel faktörlerle karmaşık bir etkileşim içinde olabileceğini düşündürdüğü belirtilmiştir (He et al., 2025).

Fare modellerinde ömür boyu folat eksikliğine maruz bırakılan babaların yavrularında kraniyofasiyal ve kas-iskelet sistemi malformasyonlarının arttığı gösterilmiştir (Lambrot et al., 2013).

Betain, kolinin oksidasyonundan türeyen ve homosisteinin metionine geri dönüşümünde metil verici olarak da kullanılabilen bir başka bileşiktir (Chleilat, Schick, Deleemans, & Reimer, 2021). Betain, kolin, folik asit ve B12 vitamininden oluşan bir metil verici kompleksiyle desteklenen paternal diyetin, yüksek yağlı/şekerli diyetin sıçan yavrularında yol açtığı olumsuz metabolik sonuçları, epigenetik değişiklikleri ve bağırsak mikrobiyota bozukluklarını hafiflettiği bildirilmiştir (Chleilat et al., 2021).

5. İNSAN EPİDEMİYOLOJİK KANITLARI

Kuşaklar arası paternal etkilere dair en bilinen insan verisi, kuzey İsveç'te Överkalix bölgesinde 1890, 1905 ve 1920 doğumlu üç kohortun izlendiği tarihsel çalışmadan gelmektedir (Kaati et al., 2002). Bu çalışmada, büyükbaba/büyükannenin yavaş büyüme döneminde (ergenlik öncesi) besine erişiminin, torunların kardiyovasküler hastalık ve diyabete bağlı mortalitesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kaati et al., 2002). Paternal büyükbabanın yavaş büyüme döneminde besine bolca erişiminin, torunlarda diyabete bağlı mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir (Kaati et al., 2002).

Uppsala Çok Kuşaklı Çalışması kapsamında, Överkalix bulgularını yaklaşık 40 kat daha büyük bir veri setinde test eden bir araştırma, paternal büyükbabanın

ergenlik öncesi besine erişiminin yalnızca erkek torunların tüm nedenlere bağlı mortalitesini öngördüğünü doğrulamıştır (Vågerö et al., 2018). Aynı çalışmada bu ilişkiye kanser mortalitesinin güçlü bir katkısı olduğu belirlenirken, diyabet ve kardiyovasküler mortaliteye ilişkin önceki bulgular yeniden üretilememiştir (Vågerö et al., 2018).

Bu tutarsızlık, insan popülasyonlarında kuşaklar arası paternal etkilerin tespitinin karıştırıcı faktörler, seçilim etkileri ve tarihsel veri kalitesi nedeniyle güçlükler içerdiğini göstermektedir (Vågerö et al., 2018).

6. PLASENTA VE EMBRİYONİK GELİŞİM ÜZERİNDEKİ ETKİLER

Paternal beslenmeye bağlı sperm epigenetik değişikliklerinin, embriyonik gelişimin yanı sıra plasenta fenotipini de etkileyebileceğine dair kanıtlar artmaktadır (Skerrett-Byrne et al., 2025).

Bir derlemede, diyet kaynaklı sperm epigenetik değişikliklerinin, plasenta işlevini düzenleyen önemli genlerle in-silico analizler yoluyla ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Skerrett-Byrne et al., 2025).

Fare modelinde cyp19a1/aromataz geni; testosteronu östradiole dönüştüren, embriyonik gelişim ile metabolizmanın güçlü hormonal düzenleyicilerinden biri olarak, paternal kuşaklar arası kalıtımın epigenetik bir aktarıcısı olarak tanımlanmıştır (Pastore et al., 2024).

Folat eksikliği olan babaların yavrularının plasentasında 300'den fazla genin farklı ifade edildiği, ancak bunlardan yalnızca ikisinin spermdeki metilasyon farklılıklarıyla doğrudan örtüştüğü bildirilmiştir (Lambrot et al., 2013).

Bu durum, paternal sinyalin plasentaya aktarılmasında DNA metilasyonu dışında histon modifikasyonu gibi başka mekanizmaların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Lambrot et al., 2013).

7. KLİNİK VE HALK SAĞLIĞI ÇIKARIMLARI

Erkek faktörüne bağlı infertilitenin, infertil çiftlerin yaklaşık yarısını etkilediği ve dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu oluşturduğu bildirilmektedir (Jenkins et al., 2022).

Askorbik asit, alfa-tokoferol, çoklu doymamış yağ asitleri, eser elementler, karnitinler, N-asetilsistein ve koenzim Q10 gibi biyoaktif besin bileşenlerinin, obezite, alkol ve toksik maddelere bağlı oksidatif ve inflamatuvar hasara karşı erkek üreme sistemini koruyabileceği öne sürülmüştür (Pascoal et al., 2022). Bu bileşiklerin germ hücrelerinin epigenetiğini ve yavrunun epigenetik imzasını modüle ederek, erken yaşam stres etkenlerine bağlı bozulmuş yavru metabolik sağlığını kısmen düzeltebileceği bildirilmiştir (Pascoal et al., 2022). Bu bulgular, gebelik öncesi dönemin babalar açısından da beslenme müdahaleleri için değerli bir fırsat penceresi oluşturduğunu göstermektedir (Pascoal et al., 2022).

Bununla birlikte, bilimsel ve halk sağlığı söyleminin hâlâ büyük ölçüde anne merkezli kaldığı, kanıta dayalı paternal beslenme danışmanlığı ve rehberlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (Durojaye et al., 2025; Skerrett-Byrne et al., 2025).

8. SONUÇ

Birikmekte olan hayvan deneyleri ve insan kohort verileri, babanın gebelik öncesi beslenme durumunun DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve küçük kodlamayan RNA'lar aracılığıyla sperm epigenomunu yeniden şekillendirebildiğini göstermektedir (Skerrett-Byrne et al., 2025; Tomar et al., 2024).

Bu değişikliklerin embriyonik gelişim, plasental işlev ve çocukluk çağı metabolik sağlığı üzerinde iz bırakabileceğine dair kanıtlar giderek güçlenmektedir (Lambrot et al., 2013; Skerrett-Byrne et al., 2025; Tomar et al., 2024).

Ancak etkilerin büyüklüğü ve kalıcılığı çalışmalar arasında değişkenlik göstermekte, bazı modellerde belirgin epigenetik değişikliklere rağmen kalıcı bir metabolik fenotip gözlenmemektedir (Tahiri et al., 2024).

İnsan verileri, özellikle Överkalix kohortunda olduğu gibi, güçlü fakat bazen tutarsız ilişkiler ortaya koymaktadır (Kaati et al., 2002; Vågerö et al., 2018).

Sperm epigenetiğinin kuşaklar arası metabolik programlamadaki nedensel rolünün tam olarak aydınlatılması, mekanistik hayvan çalışmalarının büyük ölçekli insan doğrulama kohortlarıyla birleştirilmesini gerektirmektedir (Skerrett-Byrne et al., 2025; Tomar et al., 2024).

Bu alan, gelecekte doğum öncesi bakımın yalnızca anneyi değil babayı da kapsayan çift merkezli bir modele evrilmesi için güçlü bir bilimsel temel sunmaktadır (Durojaye et al., 2025; Pascoal et al., 2022; Skerrett-Byrne et al., 2025).

KAYNAKLAR

Chen, Y.-P., Xiao, X.-M., Li, J., Reichetzeder, C., Wang, Z.-N., & Hocher, B. (2012). Paternal body mass index (BMI) is associated with offspring intrauterine growth in a gender dependent manner. *PloS one, 7*(5), e36329.

Chleilat, F., Schick, A., Deleemans, J. M., & Reimer, R. A. (2021). Paternal methyl donor supplementation in rats improves fertility, physiological outcomes, gut microbial signatures and epigenetic markers altered by high fat/high sucrose diet. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(2), 689.

Durojaye, T. J., Ganguly, S., Li, Y., & Tollefsbol, T. O. (2025). Nutrition-Based Paternal Influence on Gynecological Diseases in Female Offspring via Epigenetic Mechanisms. *Nutrients, 17*(23), 3690.

Eid, N., Morgan, H. L., & Watkins, A. J. (2022). Paternal periconception metabolic health and offspring programming. *Proceedings of the Nutrition Society, 81*(2), 119-125.

He, Q., Zhang, M., Xiao, S., & Guo, Z. (2025). Folic acid and sperm quality improvement: insights from snRNA sequencing and RNA splicing mechanisms. *Frontiers in Nutrition, 12*, 1648307.

Hoek, J., Steegers-Theunissen, R. P., Willemsen, S. P., & Schoenmakers, S. (2020). Paternal folate status and sperm quality, pregnancy outcomes, and epigenetics: A systematic review and Meta-Analysis. *Molecular Nutrition & Food Research, 64*(9), 1900696.

Jenkins, T., Aston, K., Carrell, D., DeVilbiss, E., Sjaarda, L., Perkins, N., . . . Clemons, T. (2022). The impact of zinc and folic acid supplementation on sperm DNA methylation: results from the folic acid and zinc supplementation randomized clinical trial (FAZST). *Fertility and sterility, 117*(1), 75-85.

Kaati, G., Bygren, L. O., & Edvinsson, S. (2002). Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *European journal of human genetics, 10*(11), 682-688.

Lambrot, R., Xu, C., Saint-Phar, S., Chountalos, G., Cohen, T., Paquet, M., . . . Kimmins, S. (2013). Low paternal dietary folate alters the mouse sperm epigenome and is associated with negative pregnancy outcomes. *Nature communications, 4*(1), 2889.

Lin, Y., Chen, Z., Qian, Q., Wang, Y., Xiu, X., Ou, P., . . . Li, G. (2023). Effects of paternal obesity on maternal-neonatal outcomes and long-term prognosis in adolescents. *Frontiers in Endocrinology, 14*, 1114250.

Linabery, A. M., Nahhas, R. W., Johnson, W., Choh, A. C., Towne, B., Odegaard, A. O., . . . Demerath, E. W. (2013). Stronger influence of maternal than paternal

obesity on infant and early childhood body mass index: the F els L ongitudinal S tudy. *Pediatric obesity, 8*(3), 159-169.

Naveed, M., Shen, Z., & Bao, J. (2025). Sperm-borne small non-coding RNAs: potential functions and mechanisms as epigenetic carriers. *Cell & Bioscience, 15*(1), 5.

Pascoal, G. d. F. L., Geraldi, M. V., Maróstica Jr, M. R., & Ong, T. P. (2022). Effect of paternal diet on spermatogenesis and offspring health: focus on epigenetics and interventions with food bioactive compounds. *Nutrients, 14*(10), 2150.

Pastore, A., Badolati, N., Manfrevola, F., Sagliocchi, S., Laurenzi, V., Musto, G., . . . Ciampaglia, R. (2024). Pre-conceptional paternal diet impacts on offspring testosterone homoeostasis via epigenetic modulation of cyp19a1/aromatase activity. *npj Metabolic Health and Disease, 2*(1), 8.

Sarker, G., Sun, W., Rosenkranz, D., Pelczar, P., Opitz, L., Efthymiou, V., . . . Peleg-Raibstein, D. (2019). Maternal overnutrition programs hedonic and metabolic phenotypes across generations through sperm tsRNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 116*(21), 10547-10556.

Sharma, U., Conine, C. C., Shea, J. M., Boskovic, A., Derr, A. G., Bing, X. Y., . . . Sun, F. (2016). Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals. *Science, 351*(6271), 391-396.

Skerrett-Byrne, D. A., Pepin, A. S., Laurent, K., Beckers, J., Schneider, R., Hrabě de Angelis, M., & Teperino, R. (2025). Dad's diet shapes the future: how paternal nutrition impacts placental development and childhood metabolic health. *Molecular Nutrition & Food Research, 69*(22), e70261.

Tahiri, I., Llana, S. R., Fos-Domènech, J., Milà-Guash, M., Toledo, M., Haddad-Tóvolli, R., . . . Obri, A. (2024). Paternal obesity induces changes in sperm chromatin accessibility and has a mild effect on offspring metabolic health. *Heliyon, 10*(14).

Tomar, A., Gomez-Velazquez, M., Gerlini, R., Comas-Armangué, G., Makharadze, L., Kolbe, T., . . . Lassi, M. (2024). Epigenetic inheritance of diet-induced and sperm-borne mitochondrial RNAs. *Nature, 630*(8017), 720-727.

Vågerö, D., Pinger, P. R., Aronsson, V., & van den Berg, G. J. (2018). Paternal grandfather's access to food predicts all-cause and cancer mortality in grandsons. *Nature communications, 9*(1), 5124.

Vaz, C., Kermack, A., Burton, M., Tan, P., Huan, J., Yoo, T., . . . Houghton, F. (2021). Short-term diet intervention alters the small non-coding RNA (sncRNA) landscape of human sperm. BioRxiv: 2021–07. *Google Scholar*.

Yap, Y. S., Patrizio, P., Cimmino, L., Sdrimas, K., & Telonis, A. G. (2025). The small non-coding RNA profile of human and mouse sperm. *Non-coding RNA, 11*(1), 15.

BÖLÜM 16

Endodontik Akut Alevlenmeler (Flare-Up): Etiyoloji, Risk Faktörleri, Önleme ve Klinik Yönetim

Hilmi Taş[1]

[1] Uzman Diş Hekimi (Endodontist), Kahramanmaraş Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Kahramanmaraş, Türkiye Orcid: 0009-0008-0761-2081

1. Giriş

Endodontik enfeksiyonların gelişiminde, kök kanal sistemi içerisinde organize olan mikrobiyal biyofilmler önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle endodontik tedavinin temel amaçlarından biri, enfeksiyondan sorumlu mikroorganizmaların ve oluşturdukları biyofilmlerin kök kanal sisteminden mümkün olduğunca uzaklaştırılmasıdır (Sakko, TjÄDerhane, & Rautemaa-Richardson, 2016). Endodontik hastalıkların büyük ölçüde yüzeylere tutunarak çoğalan mikroorganizmalarla ilişkili olması, biyofilm yapısının ve özelliklerinin anlaşılmasını klinik açıdan önemli hale getirmektedir. Özellikle endodontik mikroorganizmaların patojenitesinin değerlendirilmesi, etkili bir kanal dezenfeksiyonunun sağlanması ve bakteriyel biyofilmlerin tedaviye karşı geliştirdiği direncin anlaşılması açısından biyofilm oluşum mekanizmalarının bilinmesi gerekmektedir. Enterococcus faecalis tarafından oluşturulan biyofilmlerin özellikle persistan ve sekonder kök kanal enfeksiyonlarıyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Kayaoglu & Ørstavik, 2004).

Endodontik aletler, preparasyon teknikleri ve irrigasyon solüsyonlarındaki gelişmelere rağmen kök kanal sisteminin karmaşık anatomik yapısı nedeniyle biyofilmlerin tamamen uzaklaştırılması her zaman mümkün değildir (Jhajharia, Parolia, Shetty, & Mehta, 2015). İstmuslar ve mekanik preparasyonun ulaşamadığı diğer anatomik düzensizlikler mikroorganizmaların ve enfekte doku artıklarının kanal sistemi içerisinde varlığını sürdürmesine olanak sağlayabilir. Bu bölgelerin yeterince temizlenememesi, rezidüel enfeksiyon riskini artırarak tedavi sırasında veya sonrasında akut alevlenme (flare-up) gelişimine katkıda bulunabilir (Susila & Minu, 2019).

Mikroorganizmalar kök kanal sistemine endodontik tedavi öncesinde, tedavi sırasında, seanslar arasında veya tedavi tamamlandıktan sonra ulaşabilir. Tedavi sırasında dental biyofilm ve diş taşı varlığı, çürük dokuların tamamen uzaklaştırılmaması, rubber dam izolasyonundaki yetersizlikler ve kullanılan endodontik alet, irrigasyon solüsyonu veya kanal içi medikamentlerin kontaminasyonu mikrobiyal geçişe neden olabilir. Seanslar arasında geçici restorasyonun bütünlüğünün bozulması veya kaybedilmesi, dişin kırılması ya da drenaj amacıyla kavitenin açık bırakılması yeniden kontaminasyona zemin hazırlayabilir (Susila & Minu, 2019). Benzer şekilde kök kanal tedavisinin tamamlanmasından sonra kontamine gutta-perka kullanımı, geçici veya kalıcı restorasyonlardaki mikrosızıntı, koronal restorasyonun geciktirilmesi ve sekonder çürük gelişimi de mikroorganizmaların kanal sistemine yeniden ulaşmasına neden olabilir.

Akut alevlenme, kök kanal tedavisi sırasında veya sonrasında ortaya çıkan, çoğunlukla şiddetli ağrı ve/veya şişlikle seyreden ve hastanın planlanmamış şekilde yeniden kliniğe başvurmasını gerektirebilen klinik bir komplikasyondur (Jose F Siqueira Jr, 2003). Akut alevlenmelerin etiyolojisi multifaktöriyel olup

mikrobiyal faktörlerin yanı sıra mekanik ve kimyasal irritasyonlar da gelişim sürecine katkıda bulunabilir. Ayrıca hastanın yaşı ve cinsiyeti, tedavi öncesi ağrı varlığı, tedavi edilen dişin tipi, seans sayısı, kullanılan irrigasyon yöntemi ve kanal içi medikamentler gibi çeşitli faktörlerin akut alevlenme insidansı ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (R. Walton & Fouad, 1992). Bazı farmakolojik yaklaşımların akut alevlenme riskinin azaltılmasında yararlı olabileceği bildirilmiş olsa da bu komplikasyonu kesin olarak önleyen standart bir protokol bulunmamaktadır.

Yetersiz veya hatalı enstrümantasyon ve irrigasyon işlemleri, akut alevlenmelerin gelişmesine katkıda bulunan önemli klinik faktörler arasındadır. Özellikle çalışma boyunun aşılması, uygunsuz preparasyon veya kuru eğeleme sırasında enfekte dentin debrisinin ve mikroorganizmaların apikal foramenden periapikal dokulara taşınması inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir ve akut semptomların ortaya çıkmasına yol açabilir (R. Walton & Fouad, 1992). Benzer şekilde yetersiz kemomekanik preparasyon, irrigasyon ve obturasyon sonucunda mikroorganizmaların kanal sistemi içerisinde kalması enfeksiyon ve inflamasyonun devam etmesine neden olabilir. Persistan enfeksiyonun ilerlemesi ise periapikal apse ve sinüs yolu gibi klinik tabloların gelişmesine zemin hazırlayabilir.

Endodontik tedavinin başarısı; başlangıçtaki pulpal ve periapikal durum, periapikal lezyon varlığı ve tedavi edilen dişin anatomik özellikleri gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Kök kanal enfeksiyonuna karşı gelişen konak immün yanıtı ile mikroorganizmalar arasındaki etkileşim, özellikle pulpa dokusu ile periodontal ligamentin birleşim bölgesinde inflamatuvar süreçlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonun devam etmesi, inflamatuvar mediyatörlerin salınımını artırarak periradiküler dokularda hasara ve sert doku rezorpsiyonuna yol açabilir. Bu süreç sonucunda apikal periodontitis ve periapikal lezyon gelişimi görülebilir (Mehta, Coleman, & Lessani, 2025).

Endodontik tedavide tartışılan konulardan biri de kök kanal tedavisinin tek seansta mı yoksa birden fazla seansta mı tamamlanması gerektiğidir. Tek seanslı tedavi; hasta açısından daha az zaman gerektirmesi, tekrarlayan lokal anestezi ve klinik ziyaretlere bağlı kaygıyı azaltabilmesi ve maliyet açısından avantaj sağlayabilmesi nedeniyle tercih edilebilir. Bununla birlikte, tedavinin aynı seansta tamamlanması durumunda obturasyon öncesinde periapikal dokuların tedaviye verdiği klinik yanıtın farklı bir seansta değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Bu nedenle seans sayısının belirlenmesinde vakanın klinik ve biyolojik özelliklerinin dikkate alınması önem taşımaktadır (Moreira, Anuar, Tedesco, Dos Santos, & Morimoto, 2017).

2. Endodontik Tedavi Protokolleri ve Klinik Güçlükler

2.1 Tek ve Çok Seanslı Kök Kanal Tedavilerinde Tedavi Protokolleri

Periapikal lezyonların gelişimi, kök kanal sistemi içerisinde mikroorganizmaların varlığını sürdürmesiyle yakından ilişkilidir (Al-Fouzan, 2014). Çok seanslı kök kanal tedavilerinde, özellikle periapikal lezyon bulunan olgularda kanal içi medikament olarak çoğunlukla sertleşmeyen kalsiyum hidroksit [$CaOH_2$] patları veya kalsiyum hidroksit ile iyodoform içeren Metapex kullanılmaktadır (Z Mohammadi & Dummer, 2011).

Kalsiyum hidroksit, kanal içerisinde kalsiyum ve hidroksil iyonlarına ayrışmaktadır. Açığa çıkan hidroksil iyonları, yüksek alkalinite oluşturarak bakteriyel hücre yapıları ve endotoksinler üzerinde antimikrobiyal etki göstermektedir. Bu etki sırasında proteinlerin kimyasal bağlarının bozulması, bakteriyel proteinlerin daha küçük ve zararsız yapılara parçalanmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca kalsiyum hidroksit bakteriyel endotoksinleri etkisiz hale getirebildiği ve kök kanal sistemindeki mikrobiyal yükün azaltılmasına yardımcı olduğu bildirilmektedir (Zahed Mohammadi, Shalavi, & Yazdizadeh, 2012).

2.2 Kök Kanal Tedavisinde Karşılaşılan Güçlükler

Kök kanal tedavisinin başarısını etkileyebilecek başlıca güçlükler arasında kanal sistemi içerisindeki biyofilmlerin varlığı, kök kanal anatomisinin karmaşıklığı ve mekanik preparasyon sırasında smear tabakasının oluşması yer almaktadır. Sodyum hipoklorit (NaOCl) ve etilendiamintetraasetik asidin (EDTA) birlikte kullanımı, tamamlayıcı etkileri nedeniyle endodontik irrigasyonda uzun süredir temel yaklaşımlardan biri olarak kabul edilmektedir (Teixeira, Felippe, & Felippe, 2005). NaOCl özellikle organik ve nekrotik dokuların çözünmesi ve mikrobiyal yükün azaltılmasında etkiliyken, EDTA smear tabakasının inorganik bileşenlerinin uzaklaştırılmasına katkı sağlamaktadır. Bu iki solüsyonun uygun protokollerle kullanılması, kök kanal sisteminin dezenfeksiyon etkinliğini artırabilmektedir.

3. Akut Alevlenmelerin Etiyolojisi

Kök kanal tedavisi sırasında periradiküler dokularda meydana gelen irritasyon veya hasar, inflamatuvar ve immün yanıtın aktive olmasına neden olarak ağrı ve şişlik ile karakterize akut alevlenmelerin ortaya çıkmasına yol açabilir (Jose F Siqueira Jr, 2003). Akut alevlenmelerin gelişiminde tek bir etken yerine mekanik, mikrobiyal ve kimyasal faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir süreç söz konusudur.

3.1 Mekanik Faktörler

Kök kanal preparasyonu sırasında dentin debrisinin, nekrotik doku artıklarının ve mikroorganizmaların apikal foramenden periradiküler dokulara taşınması inflamatuvar yanıtı tetikleyerek postoperatif ağrı ve şişliğe neden olabilir.

Apikalden debris ekstrüzyonunun kullanılan preparasyon tekniğine göre değişebildiği ve crown-down tekniğinde bu riskin daha düşük olabileceği bildirilmiştir (Tanalp, Sunay, & Bayirli, 2013). Benzer şekilde, bazı çalışmalarda döner sistemlerin manuel K-tipi eğelere kıyasla daha düşük akut alevlenme riskiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Kashefinejad, Harandi, Eram, & Bijani, 2016). Endodontik retreatment olgularında ise resiprokal sistemlerin kullanımıyla postoperatif ağrı insidansının azalabileceği bildirilmektedir (Garcia-Font et al., 2018).

Çalışma boyunun doğru belirlenmesi, mekanik preparasyonun kök kanal sınırları içerisinde gerçekleştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Çalışma boyunun olması gerekenden uzun belirlenmesi, periapikal dokuların mekanik olarak hasar görmesine ve enfekte debrislerin apikal bölgeye taşınmasına neden olarak akut alevlenme riskini artırabilir (Iqbal, Kurtz, & Kohli, 2009). Bu nedenle uygun yöntemlerle doğru çalışma boyunun belirlenmesi, periapikal dokuların korunması ve tedavi sonrası komplikasyonların azaltılması açısından önemlidir (Arslan, Güven, Karataş, & Doğanay, 2017).

Apikal patensinin korunması; apikal bölgenin temizlenmesi, irrigasyon solüsyonlarının etkinliği ve kanal içi medikamentlerin uygulanması açısından yarar sağlayabilir. Bununla birlikte, patensi sağlamak amacıyla kullanılan K-tipi eğelerin debrisleri apikal dokulara taşıma olasılığı bulunmaktadır. Benzer şekilde aşırı apikal genişletme de debris ekstrüzyonunu artırarak periapikal inflamasyona ve akut alevlenme gelişimine katkıda bulunabilir (E. A. B. Silva, Guimaraes, Küchler, Antunes, & Antunes, 2017).

3.2 Mikrobiyal Faktörler

Kök kanal tedavisinin temel hedeflerinden biri, kanal sistemindeki mikrobiyal yükü mümkün olduğunca azaltmak ve yeniden enfeksiyonu önlemektir. Kronik endodontik enfeksiyonlarda kök kanal mikroflorası ile konağın immün yanıtı arasında belirli bir denge oluşabilmektedir. Bu durum "lokal adaptif sendrom" olarak tanımlanmaktadır. Özellikle asemptomatik apikal periodontitis bulunan olgularda enfekte debrislerin periapikal dokulara taşınması bu dengenin bozulmasına ve akut inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olabilir. Bunun sonucunda daha önce asemptomatik seyreden bir olguda ağrı veya şişlikle karakterize akut alevlenme gelişebilir (Jose F Siqueira Jr, 2003).

Semptomatik apikal periodontitis ve akut alevlenmelerle ilişkili mikrobiyal türler arasında Porphyromonas gingivalis, Porphyromonas endodontalis, Fusobacterium nucleatum ve Prevotella türlerinin bulunduğu bildirilmiştir (José F Siqueira Jr, Rôças, & Silva, 2008). Bu mikroorganizmaların virülans özellikleri ve konak yanıtıyla etkileşimleri, klinik semptomların ortaya çıkmasında rol oynayabilir.

3.3 Kimyasal Faktörler

Kanal içi medikamentlerin, irrigasyon solüsyonlarının veya kök kanal patlarının apikal foramenden periapikal dokulara taşması kimyasal irritasyona ve inflamatuvar reaksiyona neden olabilir. Bu durum postoperatif ağrı ve akut alevlenme gelişimiyle sonuçlanabilir (Sathorn, Parashos, & Messer, 2008). Ayrıca retreatment olgularında daha önce obturasyon amacıyla kullanılan rezorsinol-formaldehit esaslı rezinlerin de akut alevlenmelerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Moline, 2006).

İrrigasyon solüsyonlarının akut alevlenme gelişimi üzerindeki etkisine ilişkin literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda kullanılan irrigasyon solüsyonunun türünün akut alevlenme insidansı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilirken (Onay, Ungor, & Yazici, 2015), diğer çalışmalarda irrigasyon solüsyonunun türü ve konsantrasyonunun etkili olabileceği belirtilmiştir (Bashetty & Hegde, 2010). Nitekim bazı bulgularda %5,25 NaOCl kullanılan olgularda akut alevlenme insidansının %2,5 NaOCl kullanılanlara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (Bashetty & Hegde, 2010).

4. Akut Alevlenmeler İçin Risk Faktörleri

Akut alevlenme gelişimiyle ilişkili risk faktörleri genel olarak hastaya ve dişe ilişkin özellikler ile uygulanan tedavi prosedürlerine ilişkin faktörler olmak üzere iki ana grupta değerlendirilebilir. Hastaya ve dişe ilişkin faktörler arasında genel sağlık durumu, demografik özellikler, tedavi edilen dişin tipi, başlangıçtaki klinik semptomlar, pulpal tanı ve apikal periodontal dokuların durumu bulunmaktadır. Tedaviyle ilişkili faktörler arasında ise primer kök kanal tedavisi veya retreatment uygulanması, kullanılan kanal içi medikamentler, kemomekanik preparasyon protokolü ve tedavinin gerçekleştirildiği seans sayısı yer almaktadır (Seltzer & Naidorf, 2004).

4.1. Pulpal ve Apikal Periodontal Durum

Pulpanın vitalite durumunun akut alevlenme gelişimi üzerindeki etkisine ilişkin literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır (Ince et al., 2009; Ohshima et al., 2026). Bazı çalışmalarda periapikal inflamasyonun gelişebilmesi için kök kanal sisteminde mikroorganizmaların bulunmasının önemli olduğu ve bu nedenle nekrotik pulpalı dişlerde akut alevlenme insidansının daha yüksek olabileceği belirtilmiştir (Jose F Siqueira Jr, 2003; R. E. Walton, 2002). Buna karşılık, bazı araştırmalarda vital pulpalı dişlerde akut alevlenmelerin daha sık görülebildiği bildirilmiştir (Gotler, Bar-Gil, & Ashkenazi, 2012). Bu farklı bulgular, pulpal durumun tek başına belirleyici bir faktör olmadığını ve diğer klinik değişkenlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

4.2. Demografik Faktörler

Yaş ve cinsiyetin akut alevlenme gelişimi üzerindeki etkisi konusunda da kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Yapılan araştırmada akut alevlenmelerin genç bireylerde daha sık görüldüğünü bildirirken (Naoum & Chandler, 2002), diğer bir araştırmada ileri yaşın daha yüksek riskle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Azim, Azim, & Abbott, 2017). Benzer şekilde bazı araştırmalarda kadınlarda akut alevlenme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiş (Naoum & Chandler, 2002), bazı çalışmalarda ise cinsiyet ile akut alevlenme gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (R. E. Walton, 2002). Sistemik sağlık durumu açısından değerlendirildiğinde, diyabetli bireylerde akut alevlenme insidansının diyabeti olmayan bireylere kıyasla daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (Kaur, Sharma, Awasthi, & Mahajan, 2020).

4.3. Preoperatif Ağrı Varlığı

Tedavi öncesinde ağrı bulunması, akut alevlenme gelişimiyle ilişkili önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (Shresha, Shrestha, & Kayastha, 2018). Enfekte kök kanal sistemindeki mikroorganizmaların ve debrislerin tedavi sırasında periapikal dokulara taşınması, inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine ve akut semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir (Onay et al., 2015). Ayrıca tedavi öncesi korku ve anksiyete düzeyi ile algılanan ağrı arasında güçlü bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Sadr et al., 2026). Bu nedenle hastanın başlangıçtaki ağrı durumu kadar psikolojik özelliklerinin de postoperatif semptomların değerlendirilmesinde dikkate alınması önem taşımaktadır.

4.4. Seans Sayısı

Kök kanal tedavisinin tek veya çok seansta gerçekleştirilmesinin akut alevlenme gelişimine etkisi uzun süredir tartışılmaktadır. Klinik semptom göstermeyen retreatment olguları ile vital pulpalı dişlerin uygun vaka seçimi yapıldığında tek seansta tedavi edilebileceği ve bu olgularda akut alevlenme riskinin düşük olabileceği bildirilmiştir (Figini, Lodi, Gorni, & Gagliani, 2008). Günümüzde dijital radyografi, elektronik apeks bulucular, gelişmiş döner ve resiprokal enstrümantasyon sistemleri ile kök kanal patlarındaki teknolojik ilerlemeler, tek seanslı kök kanal tedavisinin daha öngörülebilir şekilde uygulanabilmesine katkı sağlamaktadır (Kishen, Peters, Zehnder, Diogenes, & Nair, 2016).

4.5. Diş Tipi

Tedavi edilen dişin anatomik özellikleri akut alevlenme gelişimini etkileyebilecek faktörler arasında değerlendirilmektedir. Mandibular molar bölgesindeki kortikal kemiğin daha kalın olması, inflamatuvar eksüdanın drenajını sınırlandırarak basınç artışına ve klinik semptomların daha belirgin hale gelmesine neden olabilir. Bu nedenle mandibular molar dişlerde akut alevlenme riskinin daha yüksek olabileceği öne sürülmüştür (Segura-Egea, Cisneros-

Cabello, Llamas-Carreras, & Velasco-Ortega, 2009). Bununla birlikte, bazı araştırmalarda tedavi edilen diş tipi ile akut alevlenme insidansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (Ohshima et al., 2026).

4.6. İrrigasyon

Kök kanal sisteminin etkin dezenfeksiyonunda irrigasyon önemli bir role sahiptir (Haapasalo, Shen, Wang, & Gao, 2014). Bununla birlikte, irrigasyon solüsyonlarının apikal foramenden periapikal dokulara taşması ciddi postoperatif ağrı ve doku irritasyonuna neden olabilir (E. J. N. L. d. Silva et al., 2015). İrrigasyon iğnesinin kanal içerisindeki yerleşim derinliğinin postoperatif ağrı üzerindeki etkisi konusunda ise farklı sonuçlar bildirilmiş ve bazı çalışmalarda iğnenin yerleştirme derinliği ile ağrı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tavares et al., 2020).

İrrigasyon etkinliğini artırmaya yönelik aktivasyon yöntemlerinin akut alevlenme riskinin azaltılmasına katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. EndoActivator gibi sonik aktivasyon sistemlerinin postoperatif akut alevlenme insidansını azaltabileceği belirtilmiştir (Susila & Minu, 2019). Benzer şekilde sürekli ultrasonik irrigasyonun akut alevlenmelerin azaltılmasında etkili olabileceği bildirilmiştir (Middha, Sangwan, Tewari, & Duhan, 2017). Düşük seviyeli lazer tedavisi (Metin, Tatli, & Evlice, 2018) ve kriyoterapi uygulamalarının (Alharthi, Aljoudi, Almaliki, Almalki, & Sunbul, 2019) da postoperatif semptomların ve akut alevlenme riskinin azaltılmasına katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Akut alevlenme gelişimini etkileyen faktörler birlikte değerlendirildiğinde, periapikal lezyon varlığı ve preoperatif ağrının en önemli belirleyiciler arasında olduğu, bunları tedavinin gerçekleştirildiği seans sayısının izlediği bildirilmiştir (Aksoy & Ege, 2020).

4.7. Kanal İçi Medikamentler

Kanal içi medikamentlerin antimikrobiyal etkinliği, seanslar arasında kök kanal sisteminde kalan mikroorganizmaların kontrol altına alınması açısından önem taşımaktadır. Etkili antimikrobiyal özellik gösteren kanal içi medikamentlerin kullanımının akut alevlenme riskini azaltabileceği bildirilmiştir (Lai et al., 2001). Bununla birlikte, kalsiyum hidroksitin akut alevlenmelerin önlenmesindeki etkinliğinin sınırlı olabileceği belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda siprofloksasin, metronidazol ve minosiklin kombinasyonundan oluşan üçlü antibiyotik patının kanal içi medikament olarak kullanılmasının kalsiyum hidroksite kıyasla daha düşük akut alevlenme insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Pai, Pai, Thomas, & Bhat, 2014).

5. Akut Alevlenmelerin Önlenmesi

Akut alevlenmelerin etiyolojisinin multifaktöriyel olması nedeniyle önleyici yaklaşımın da birden fazla faktörü kapsaması gerekmektedir. Endodontik tedavinin tüm aşamalarında uygun asepsi ve izolasyon koşullarının sağlanması,

mikrobiyal kontaminasyonun ve buna bağlı akut alevlenmelerin önlenmesinde temel basamaklardan biridir. Crown-down preparasyon tekniğiyle birlikte NiTi döner enstrümantasyon sistemlerinin kullanılması ve etkili bir irrigasyon protokolünün uygulanması, apikal debris ekstrüzyonunu sınırlandırarak akut alevlenme riskini azaltabilir (Meshkin, Pryles, & Blicher, 2024).

İrrigasyon solüsyonlarının kök kanal sistemine güvenli ve etkili biçimde ulaştırılmasını sağlayan irrigasyon ve aktivasyon sistemlerinden yararlanılması da dezenfeksiyon etkinliğini artırabilir. Çok seanslı tedavilerde seanslar arasında uygun kanal içi medikamentlerin kullanılması mikrobiyal yükün kontrol altına alınmasına katkı sağlayabilir. Bunun yanında, uygun endikasyona sahip vakalarda kök kanal tedavisinin tek seansta tamamlanmasının da seanslar arasındaki yeniden kontaminasyon olasılığını ortadan kaldırarak akut alevlenme riskinin azaltılmasına katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Naaman, Aoun, El Osta, & Khalil, 2019).

5.1. Preoperatif Farmakolojik Yaklaşımlar

Akut alevlenme ve postoperatif ağrı riskinin azaltılması amacıyla tedavi öncesinde çeşitli farmakolojik ajanların kullanımı araştırılmıştır. Deksametazon ve piroksikamın preoperatif uygulanmasının akut alevlenmelerin önlenmesine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Konagala et al., 2019). Benzer şekilde prednizolonun semptomatik irreversible pulpitis bulunan hastalarda ağrı şiddetini azaltabileceği belirtilmiştir (Praveen, Thakur, & Kirthiga, 2017).

5.2. Postoperatif Yaklaşımlar

Kortikosteroidlerin endodontik tedavi sonrasında gelişen inflamatuvar yanıtı baskılayarak akut alevlenme insidansını azaltabileceği bildirilmiştir (Shamszadeh, Shirvani, Eghbal, & Asgary, 2018). Bununla birlikte, postoperatif oral metilprednizolon kullanımının akut alevlenme sıklığı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Fuller et al., 2018).

Postoperatif fotobiyomodülasyon tedavisi (PBMT), ağrı ve inflamasyonun kontrolüne yönelik alternatif yöntemlerden biridir. PBMT'de lazerler ve ışık yayan diyotlar (LED) gibi ışık kaynakları kullanılarak biyolojik dokulardaki iyileşme süreçlerinin desteklenmesi ve ağrının azaltılması amaçlanmaktadır. Endodontik tedavide diyot lazerler hem fotobiyomodülasyon hem de antimikrobiyal etkilerinden yararlanmak amacıyla kullanılabilmektedir. Özellikle geniş periapikal lezyona sahip nekrotik dişlerde 940 nm dalga boyundaki diyot lazer uygulamasının dezenfeksiyona katkı sağlayabileceği ve periradiküler dokuların iyileşmesini destekleyebileceği bildirilmiştir (Lopes et al., 2019).

6. Akut Alevlenmelerin Tedavisi

Akut alevlenmelerin tedavisinde temel amaç; ağrı ve şişliğin kontrol altına alınması, periradiküler dokularda oluşan basıncın azaltılması ve enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılmasıdır. Tedavi yaklaşımı hastanın klinik bulgularına, kök kanal tedavisinin hangi aşamasında olduğuna ve enfeksiyonun lokal veya sistemik yayılım gösterip göstermediğine göre belirlenmelidir. Bu amaçla drenajın sağlanması, kök kanal sisteminin yeniden değerlendirilmesi, gerektiğinde farmakolojik tedavi uygulanması ve uygun vakalarda oklüzal düzenleme gibi farklı yöntemlerden yararlanılabilir.

6.1. Kortikal Trepanasyon

Kortikal trepanasyon, periradiküler dokularda biriken eksüdanın boşaltılmasını sağlamak amacıyla kortikal kemikte kontrollü bir perforasyon oluşturulması işlemidir (Houck, Reader, Beck, Nist, & Weaver, 2000). Bu yöntem özellikle akut apikal apse varlığında veya kök kanal tedavisinin tamamlanmasının ardından şiddetli ağrı ve şişliğin geliştiği seçilmiş vakalarda uygulanabilir. Periradiküler bölgedeki basıncın azaltılmasıyla hastanın semptomlarının hafifletilmesi amaçlanmaktadır.

6.2. Yeniden Enstrümantasyon

Akut alevlenmenin kök kanal tedavisinin seansları arasında ortaya çıkması durumunda giriş kavitesi yeniden açılarak kanal sistemi değerlendirilmelidir. Çalışma boyu tekrar kontrol edilmeli, apikal patensi değerlendirilmeli ve kanal sistemi bol irrigasyonla temizlenmelidir. Böylece kanal içerisinde kalan mikroorganizmaların, nekrotik doku artıklarının ve toksik ürünlerin uzaklaştırılması amaçlanmaktadır. Kanal içerisinden eksüda drenajının sağlanması, periapikal dokulardaki basıncın azalmasına ve buna bağlı ağrının hafiflemesine katkıda bulunabilir (Rosenberg, 2002).

6.3. Kanal İçi Medikamentler

Ledermix, iyot-potasyum iyodür, kalsiyum hidroksit, kafurlu paramonoklorofenol, formokrezol ve öjenol gibi geleneksel kanal içi medikamentlerin akut alevlenmeleri güvenilir biçimde önlediğini veya mevcut semptomları ortadan kaldırdığını destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır (Torabinejad et al., 1988). Buna karşılık, kanal içi uygulanan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve steroidlerin inflamatuvar yanıtı baskılayarak akut alevlenme riskinin ve semptomların azaltılmasına katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (R. E. Walton, 2002).

6.4. İnsizyon ve Drenaj

Fluktuan şişlik ve eksüda birikiminin bulunduğu olgularda insizyon ve drenaj, periradiküler dokularda artan basıncın azaltılmasını sağlayarak ağrının kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir. Özellikle kök kanal tedavisi ve obturasyonun

yeterli olduğu ancak tedavi sonrasında akut apikal apse ve fluktuan şişlik gelişen hastalarda, şişliğin en fluktuan bölgesinden insizyon yapılarak drenaj sağlanabilir (López-Píriz, Aguilar, & Giménez, 2007).

6.5. Farmakolojik Tedavi

6.5.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

NSAİİ'ler, pulpal ve periradiküler kaynaklı ağrının kontrolünde yaygın olarak kullanılan farmakolojik ajanlardır ve akut alevlenmeye bağlı ağrının azaltılmasında etkili olabilir (Güler & Aydemir, 2015). Semptomatik irreversible pulpitisli hastalarda preoperatif NSAİİ kullanımının prostaglandin E2 (PGE2) düzeylerini azaltarak inflamatuvar yanıtın ve postoperatif ağrının kontrolüne katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. NSAİİ kullanımına rağmen yeterli analjezi sağlanamayan şiddetli ağrı durumlarında, uygun hasta seçimi ve klinik değerlendirme sonrasında daha güçlü analjeziklerin tek başına veya NSAİİ'lerle kombinasyon halinde kullanılması düşünülebilir (Aminoshariae, Kulild, Donaldson, & Hersh, 2016).

6.5.2. Antibiyotikler

Akut alevlenmelerde antibiyotikler rutin olarak kullanılmamalı, yalnızca klinik olarak gerekli olduğu durumlarda reçete edilmelidir. Gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, antimikrobiyal direnç gelişimine katkıda bulunan önemli faktörlerden biridir (Jayakodi, Kailasam, Kumaravadivel, Thangavelu, & Mathew, 2012). Lokalize endodontik enfeksiyonlarda yeterli drenaj ve lokal tedavi öncelikli yaklaşım olmalıdır. Ateş, lenfadenopati veya enfeksiyonun sistemik yayılımını düşündüren diğer klinik bulguların varlığında ise sistemik antibiyotik tedavisi değerlendirilmelidir.

6.6. Oklüzal Redüksiyon

Akut alevlenme ve postoperatif endodontik ağrının kontrolünde oklüzal redüksiyonun etkinliğine ilişkin literatürde kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. İnflamatuvar süreç sırasında salınan mediyatörler periradiküler nosiseptörlerin duyarlılığını artırabilir ve dişin oklüzal temasları mekanik uyarıyı şiddetlendirebilir. Bu nedenle bazı çalışmalarda, özellikle perküsyon hassasiyeti veya belirgin oklüzal temas bulunan seçilmiş vakalarda oklüzal redüksiyonun mekanik yükü azaltarak postoperatif ağrı ve akut alevlenme şiddetinin azaltılmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (Shamszadeh, Shirvani, & Asgary, 2020).

7. Akut Alevlenmelerin Klinik Yönetimi

Kök kanal tedavisi sırasında, seanslar arasında veya tedavinin tamamlanmasından sonra şiddetli ağrı ve/veya şişlik gelişmesi ve hastanın planlanmamış şekilde kliniğe başvurması akut alevlenme olarak değerlendirilmelidir. Klinik yönetim öncelikle akut alevlenmenin olası nedeninin

belirlenmesine yönelik ayrıntılı klinik ve radyografik değerlendirmeyi içermelidir. Gerektiğinde kanal yoluyla veya insizyonla drenaj sağlanmalı, kök kanal sistemi yeniden temizlenmeli ve dezenfekte edilmeli, oklüzal temaslar değerlendirilerek uygun vakalarda oklüzal redüksiyon yapılmalıdır. Ağrı kontrolünde analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlardan yararlanılabilirken, sistemik antibiyotikler yalnızca sistemik tutulum veya enfeksiyonun yayılımını düşündüren bulguların bulunduğu hastalarda tercih edilmelidir.

8. Sonuç

Akut alevlenmeler; mikrobiyal, mekanik ve kimyasal faktörlerin tek başına veya birlikte rol oynayabildiği multifaktöriyel endodontik komplikasyonlardır. Etiyolojinin karmaşık olması ve hastaya, dişe ve uygulanan tedaviye ilişkin çok sayıda değişkenden etkilenmesi nedeniyle akut alevlenmeleri tamamen önleyebilen tek ve standart bir klinik protokolden söz etmek mümkün değildir. Uygun vaka seçimi, etkili asepsi ve izolasyon, doğru çalışma boyunun belirlenmesi, kontrollü kemomekanik preparasyon, apikal debris ekstrüzyonunun sınırlandırılması ve etkili irrigasyon gibi temel endodontik prensiplere uyulması akut alevlenme riskinin azaltılmasında önem taşımaktadır. Akut alevlenme geliştiğinde ise etiyolojik faktörün belirlenmesi, gerekli durumlarda drenajın sağlanması ve uygun lokal ve sistemik tedavinin uygulanması klinik yönetimin temelini oluşturmalıdır. Gelecekte yapılacak iyi tasarlanmış klinik çalışmalara, akut alevlenmeler açısından yüksek risk taşıyan hastaların daha doğru belirlenmesi ve etkili koruyucu ve tedavi edici protokollerin geliştirilmesi açısından ihtiyaç duyulmaktadır.

9. Kaynakça

Aksoy, F., & Ege, B. (2020). The effect of pretreatment submucosal injections of tramadol and dexamethasone on post-endodontic pain in mandibular molar teeth with symptomatic irreversible pulpitis: a randomized controlled clinical trial. *International endodontic journal, 53*(2), 176-185.

Al-Fouzan, K. S. (2014). A new classification of endodontic-periodontal lesions. *International journal of dentistry, 2014*(1), 919173.

Alharthi, A. A., Aljoudi, M. H., Almaliki, M. N., Almalki, M. A., & Sunbul, M. A. (2019). Effect of intra-canal cryotherapy on post-endodontic pain in single-visit RCT: A randomized controlled trial. *The Saudi dental journal, 31*(3), 330-335.

Aminoshariae, A., Kulild, J. C., Donaldson, M., & Hersh, E. V. (2016). Evidence-based recommendations for analgesic efficacy to treat pain of endodontic origin: A systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of the American Dental Association, 147*(10), 826-839.

Arslan, H., Güven, Y., Karataş, E., & Doğanay, E. (2017). Effect of the simultaneous working length control during root canal preparation on postoperative pain. *Journal of endodontics, 43*(9), 1422-1427.

Azim, A. A., Azim, K. A., & Abbott, P. V. (2017). Prevalence of inter-appointment endodontic flare-ups and host-related factors. *Clinical oral investigations, 21*(3), 889-894.

Bashetty, K., & Hegde, J. (2010). Comparison of 2% chlorhexidine and 5.25% sodium hypochlorite irrigating solutions on postoperative pain: a randomized clinical trial. *Indian Journal of dental research, 21*(4), 523-527.

Figini, L., Lodi, G., Gorni, F., & Gagliani, M. (2008). Single versus multiple visits for endodontic treatment of permanent teeth: a Cochrane systematic review. *Journal of endodontics, 34*(9), 1041-1047.

Fuller, M., Younkin, K., Drum, M., Reader, A., Nusstein, J., & Fowler, S. (2018). Postoperative pain management with oral methylprednisolone in symptomatic patients with a pulpal diagnosis of necrosis: a prospective randomized, double-blind study. *Journal of endodontics, 44*(10), 1457-1461.

Garcia-Font, M., Durán-Sindreu, F., Morelló, S., Irazusta, S., Abella, F., Roig, M., & Olivieri, J. (2018). Postoperative pain after removal of gutta-percha from root canals in endodontic retreatment using rotary or reciprocating instruments: a prospective clinical study. *Clinical oral investigations, 22*(7), 2623-2631.

Gotler, M., Bar-Gil, B., & Ashkenazi, M. (2012). Postoperative pain after root canal treatment: a prospective cohort study. *International journal of dentistry, 2012*(1), 310467.

Güler, B., & Aydemir, H. (2015). Endodontide flare-up'in önlenmesi ve tedavisi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 25*, 83-87.

Haapasalo, M., Shen, Y., Wang, Z., & Gao, Y. (2014). Irrigation in endodontics. *British dental journal, 216*(6), 299-303.

Houck, V., Reader, A., Beck, M., Nist, R., & Weaver, J. (2000). Effect of trephination on postoperative pain and swelling in symptomatic necrotic teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 90*(4), 507-513.

Ince, B., Ercan, E., Dalli, M., Dulgergil, C. T., Zorba, Y. O., & Colak, H. (2009). Incidence of postoperative pain after single-and multi-visit endodontic treatment in teeth with vital and non-vital pulp. *European Journal of Dentistry, 3*(04), 273-279.

Iqbal, M., Kurtz, E., & Kohli, M. (2009). Incidence and factors related to flare-ups in a graduate endodontic programme. *International endodontic journal, 42*(2), 99-104.

Jayakodi, H., Kailasam, S., Kumaravadivel, K., Thangavelu, B., & Mathew, S. (2012). Clinical and pharmacological management of endodontic flare-up. *Journal of pharmacy & bioallied sciences, 4*(Suppl 2), S294.

Jhajharia, K., Parolia, A., Shetty, K. V., & Mehta, L. K. (2015). Biofilm in endodontics: A review. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry, 5*(1), 1.

Kashefinejad, M., Harandi, A., Eram, S., & Bijani, A. (2016). Comparison of single visit post endodontic pain using Mtwo rotary and hand K-file instruments: a randomized clinical trial. *Journal of dentistry (Tehran, Iran), 13*(1), 10.

Kaur, M. S., Sharma, S., Awasthi, M., & Mahajan, A. (2020). Comparative evaluation of interappointment flare-ups in diabetic and in non-diabetic patients. *Int J Curr Res, 12*, 9301-9304.

Kayaoglu, G., & Ørstavik, D. (2004). Virulence factors of Enterococcus faecalis: relationship to endodontic disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 15*(5), 308-320.

Kishen, A., Peters, O. A., Zehnder, M., Diogenes, A. R., & Nair, M. K. (2016). Advances in endodontics: Potential applications in clinical practice. *Journal of conservative dentistry: JCD, 19*(3), 199.

Konagala, R. K., Mandava, J., Pabbati, R. K., Anupreeta, A., Borugadda, R., & Ravi, R. (2019). Effect of pretreatment medication on postendodontic pain: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of conservative dentistry: JCD, 22*(1), 54.

Lai, C.-C., Huang, F.-M., Yang, H.-W., Chan, Y., Huang, M.-S., Chou, M.-Y., & Chang, Y.-C. (2001). Antimicrobial activity of four root canal sealers against

endodontic pathogens: Antimicrobial effect of canal sealers. *Clinical oral investigations, 5*(4), 236-239.

Lopes, L. P. B., Herkrath, F. J., Vianna, E. C. B., Gualberto Júnior, E. C., Marques, A. A. F., & Sponchiado Júnior, E. C. (2019). Effect of photobiomodulation therapy on postoperative pain after endodontic treatment: a randomized, controlled, clinical study. *Clinical oral investigations, 23*(1), 285-292.

López-Píriz, R., Aguilar, L., & Giménez, M. J. (2007). Management of odontogenic infection of pulpal and periodontal origin. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet), 12*(2), 154-159.

Mehta, D., Coleman, A., & Lessani, M. (2025). Success and failure of endodontic treatment: predictability, complications, challenges and maintenance: Success and failure of endodontic treatment: predictability, complications, challenges and maintenance. *British dental journal, 238*(7), 527-535.

Meshkin, M., Pryles, R. L., & Blicher, B. (2024). Managing Endodontic Complications: The Pathophysiology and Treatment of Flare-ups. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (15488578), 45*(3), 136.

Metin, R., Tatli, U., & Evlice, B. (2018). Effects of low-level laser therapy on soft and hard tissue healing after endodontic surgery. *Lasers in Medical Science, 33*(8), 1699-1706.

Middha, M., Sangwan, P., Tewari, S., & Duhan, J. (2017). Effect of continuous ultrasonic irrigation on postoperative pain in mandibular molars with nonvital pulps: a randomized clinical trial. *International endodontic journal, 50*(6), 522-530.

Mohammadi, Z., & Dummer, P. M. H. (2011). Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *International endodontic journal, 44*(8), 697-730.

Mohammadi, Z., Shalavi, S., & Yazdizadeh, M. (2012). Antimicrobial activity of calcium hydroxide in endodontics: a review. *Chonnam medical journal, 48*(3), 133-140.

Moline, S. A. (2006). Retreatment of Resorcinol-Formalin Past Root Fillings: Studies on Dissolving Properties of Various Solutions.

Moreira, M. S., Anuar, A. S. N.-S., Tedesco, T. K., Dos Santos, M., & Morimoto, S. (2017). Endodontic treatment in single and multiple visits: an overview of systematic reviews. *Journal of endodontics, 43*(6), 864-870.

Naaman, A., Aoun, C., El Osta, N., & Khalil, I. (2019). Post-endodontic Flare-ups after a Single-visit Treatment Using the FUI Scoring Method and Associated Factors: A Clinical Prospective Study. *The Journal of Contemporary Dental Practice, 20*(9), 1033-1040.

Naoum, H., & Chandler, N. P. (2002). Temporization for endodontics. *International endodontic journal, 35*(12), 964-978.

Ohshima, J., Morita, M., Kawanishi, Y., Abe, S., Tanaka, N., Shimaoka, T., . . . Hayashi, M. (2026). Factors Associated With Endodontic Flare-Ups: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International endodontic journal*.

Onay, E. O., Ungor, M., & Yazici, A. C. (2015). The evaluation of endodontic flare-ups and their relationship to various risk factors. *BMC Oral Health, 15*(1), 142.

Pai, S., Pai, A. V., Thomas, M. S., & Bhat, V. (2014). Effect of calcium hydroxide and triple antibiotic paste as intracanal medicaments on the incidence of inter-appointment flare-up in diabetic patients: An in vivo study. *Journal of conservative dentistry: JCD, 17*(3), 208.

Praveen, R., Thakur, S., & Kirthiga, M. (2017). Comparative evaluation of premedication with ketorolac and prednisolone on postendodontic pain: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of endodontics, 43*(5), 667-673.

Rosenberg, P. A. (2002). Clinical strategies for managing endodontic pain. *Endodontic Topics, 3*(1), 78-92.

Sadr, A., Gholamrezaei, A., McNeilage, A. G., Randall, C. L., Kapos, F. P., Peck, C. C., & Ashton-James, C. E. (2026). Psychological contributors to pain before, during, and after endodontic procedures: A scoping review. *British Journal of Pain, 20*(2), 135-152.

Sakko, M., TjÄDerhane, L., & Rautemaa-Richardson, R. (2016). Microbiology of root canal infections. *Primary dental journal, 5*(2), 84-89.

Sathorn, C., Parashos, P., & Messer, H. (2008). The prevalence of postoperative pain and flare-up in single-and multiple-visit endodontic treatment: a systematic review. *International endodontic journal, 41*(2), 91-99.

Segura-Egea, J. J., Cisneros-Cabello, R., Llamas-Carreras, J. M., & Velasco-Ortega, E. (2009). Pain associated with root canal treatment. *International endodontic journal, 42*(7), 614-620.

Seltzer, S., & Naidorf, I. J. (2004). Flare-ups in endodontics: I. Etiological factors. *Journal of endodontics, 30*(7), 476-481.

Shamszadeh, S., Shirvani, A., & Asgary, S. (2020). Does occlusal reduction reduce post-endodontic pain? A systematic review and meta-analysis. *Journal of oral rehabilitation, 47*(4), 528-535.

Shamszadeh, S., Shirvani, A., Eghbal, M. J., & Asgary, S. (2018). Efficacy of corticosteroids on postoperative endodontic pain: a systematic review and meta-analysis. *Journal of endodontics, 44*(7), 1057-1065.

Shresha, R., Shrestha, D., & Kayastha, R. (2018). Post-operative pain and associated factors in patients undergoing single visit root canal treatment on teeth with vital pulp. *Kathmandu Univ Med J, 62*(2), 120-123.

Silva, E. A. B., Guimaraes, L. S., Küchler, E. C., Antunes, L. A. A., & Antunes, L. S. (2017). Evaluation of effect of foraminal enlargement of necrotic teeth on postoperative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Journal of endodontics, 43*(12), 1969-1977.

Silva, E. J. N. L. d., Monteiro, M. R., Belladonna, F. G., Almeida, J. F., De-Deus, G., & Neves, A. d. A. (2015). Postoperative pain after foraminal instrumentation with a reciprocating system and different irrigating solutions. *Brazilian Dental Journal, 26*(3), 216-221.

Siqueira Jr, J. F. (2003). Microbial causes of endodontic flare-ups. *International endodontic journal, 36*(7), 453-463.

Siqueira Jr, J. F., Rôças, I. N., & Silva, M. G. (2008). Prevalence and clonal analysis of Porphyromonas gingivalis in primary endodontic infections. *Journal of endodontics, 34*(11), 1332-1336.

Susila, A., & Minu, J. (2019). Activated irrigation vs. conventional non-activated irrigation in endodontics–a systematic review. *European endodontic journal, 4*(3), 96.

Tanalp, J., Sunay, H., & Bayirli, G. (2013). Cross-sectional evaluation of post-operative pain and flare-ups in endodontic treatments using a type of rotary instruments. *Acta Odontologica Scandinavica, 71*(3-4), 733-739.

Tavares, S. G., Fontana, C. E., De Martin, A. S., Pinheiro, S. L., Pelegrine, R. A., & Rocha, D. G. P. (2020). In vivo evaluation of painful symptomatology after endodontic treatment performed using two different irrigation needle insertion depths. *European Journal of Dentistry, 14*(02), 274-280.

Teixeira, C., Felippe, M., & Felippe, W. (2005). The effect of application time of EDTA and NaOCl on intracanal smear layer removal: an SEM analysis. *International endodontic journal, 38*(5), 285-290.

Torabinejad, M., Kettering, J. D., McGraw, J. C., Cummings, R. R., Dwyer, T. G., & Tobias, T. S. (1988). Factors associated with endodontic interappointment emergencies of teeth with necrotic pulps. *Journal of endodontics, 14*(5), 261-266.

Walton, R., & Fouad, A. (1992). Endodontic interappointment flare-ups: a prospective study of incidence and related factors. *Journal of endodontics, 18*(4), 172-177.

Walton, R. E. (2002). Interappointment flare-ups: incidence, related factors, prevention, and management. *Endodontic Topics, 3*(1), 67-76.

BÖLÜM 17

Sitokin Fırtınası ve Sitokin Salınım Sendromu

Zeynep Canan Özdemir[1]
Ecem İrem Akyüz[2]

[1] Prof. Dr., Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BilimDalı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir/Türkiye, ORCID no: 0000-0002-9172-9627
[2] Araştırma Görevlisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir/Türkiye, ORCID No: 0009-0001-5949-5955

1.GİRİŞ

Sitokin fırtınası (SF) ve sitokin salınım sendromu (SSS), kontrolsüz immün aktivasyonun tetiklediği sistemik inflamatuar yanıt spektrumunun bileşenleridir. Temelde aynı patofizyolojik kaskadı paylaşan bu iki klinik tablo, günümüz tıp literatüründe heterojen etiyolojilere sahip immünolojik aciller arasında yer almaktadır.

SSS (Sitokin Salınım Sendromu), spesifik olarak "iyatrojenik" (tedavi ilişkili) bir antitedir. Kimerik Antijen Reseptörü (CAR) T-hücreleri, bispesifik T-hücre bağlayıcı ajanlar (BiTE) veya monoklonal antikor (mAb) gibi hedefe yönelik immünoterapilerin doğrudan bir sonucudur. SF (Sitokin Fırtınası), SSS'yi de içine alan çok daha geniş, heterojen bir "şemsiye kavramdır". Aşırı, multiklonal ve kendi kendini uyaran bir immün yanıt neticesinde, patolojik düzeyde proinflamatuar sitokin salınımı ve yaygın endotelyal hasarla karakterize, yaşamı tehdit eden heterojen bir sendromlar grubunu ifade etmektedir. Doğal patojenik enfeksiyonlar (örn. COVID-19, şiddetli sepsis), monojenik/genetik bozukluklar (primer hemofagositik lenfohistiositoz) ve otoimmün/romatolojik hastalıklar (sekonder hemofagositik lenfohistiositoz /makrofaj aktivasyon sendromu) gibi doğal süreçlerin tetiklediği tüm aşırı inflamasyon tablolarını kapsar. Bu yazıda, bu önemli iki klinik antite ilgili güncel literatür bilgileri aktarılacaktır.

2. TARTIŞMA

2.1. Tarihsel süreç ve terminolojik evrim

Literatür incelendiğinde, "Sitokin Fırtınası" (SF) teriminin ilk kez 1993 yılında Ferrara ve meslektaşları tarafından, Graft-versus-Host Hastalığı (GvHD) patogenezini ve hedef organ hasarını açıklamak amacıyla kullanıldığı görülmektedir. O dönemde gerçekleştirilen allojenik doku reddi çalışmalarında, gözlenen sistemik etkilerin yalnızca efektör hücrelerin doğrudan sitotoksik saldırısından kaynaklanmadığı; aynı zamanda salınan sitokinlerin indüklediği kontrolsüz kaskadın bir sonucu olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (1).

Buna karşın, "Sitokin Salınım Sendromu " (SSS) teriminin literatüre girmesi ve klinik bir antite olarak tanımlanması, 1990'ların başında transplantasyon tıbbında kullanılmaya başlanan muromonab-CD3 (OKT3) monoklonal antikor infüzyonlarına dayanmaktadır. Bu spesifik T-hücre bağlayıcı ajanın ilk dozunu takiben gelişen, sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) benzeri ağır klinik tablolar, iyatrojenik SSS kavramının temelini oluşturmuştur (2). İki bin yirmi yılında ortaya çıkan COVID-19 pandemisi ve eş zamanlı olarak pediatrik popülasyonda tanımlanan Multisistemik İnflamatuar Sendrom (MIS-C), "sitokin fırtınası" kavramını immünoloji araştırmalarının merkezine taşımıştır. Günümüz pediatrik hematoloji ve onkoloji pratiğinde, özellikle nüks/refrakter pediatrik B-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (B-ALL) tedavisinde çığır açan Kimerik Antijen Reseptörü (CAR) T-hücre tedavilerinin ve bispesifik antikorların klinik

kullanıma girmesiyle birlikte SSS nadir görülen bir komplikasyon olmaktan çıkmıştır.

2.2. Patofizyolojik mekanizmalar

SF'nin temelinde, konakçı immün sisteminin homeostatik kontrol mekanizmalarını kaybetmesi vardır. Fizyolojik koşullarda bir patojene veya doku hasarına karşı geliştirilen immün yanıt, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sinyal yolaklarının hassas dengesiyle regüle edilir. SF patogenezinde bu denge, pro-inflamatuar kaskad lehine geri dönüşümsüz bir şekilde bozulmakta ve sürekli kendini besleyen bir hiperinflamasyon döngüsüne dönüşmektedir. SSS'nin spesifik patogenezi, adaptif ve doğal (*innate*) immün sistem bileşenleri arasındaki karmaşık ve çok katmanlı etkileşime dayanır. Bu süreç hücresel düzeyde "tetikleyici" ve "amplifikasyon (çoğaltma)" fazlarından oluşur (3).

2.2.1.Tetiklenme fazı

Süreç, immün efektör hücrenin (konvansiyonel T hücreleri veya genetik mühendislikle modifiye edilmiş hücresel ürünler) hedef antijeni spesifik olarak tanıması ve ona bağlanması ile başlar. Bu ligand-reseptör etkileşimi, hücreler arasında fonksiyonel bir immünolojik sinaps oluşumuna ve takiben T hücresinin masif klonal ekspansiyonuna yol açar. Aktivasyonun erken evresinde T hücreleri, literatürde "birincil sitokinler" olarak sınıflandırılan İnterferon-gama (IFN-γ) ve Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF-α) sekresyonunu gerçekleştirir.

2.2.2. Çoğaltma fazı

Tetikleme fazında aktive olan T hücrelerinden salınan IFN-γ ve TNF-α, mikroçevrede yer alan ve antijenden bağımsız olan konakçı monositlerini ve makrofajlarını güçlü bir şekilde uyarır. Bu durum, sendromun asıl klinik tablosundan sorumlu olan miyeloid amplifikasyon döngüsünü başlatır. Aktivasyon neticesinde miyeloid kökenli bu hücreler; sekonder sitokinler olarak bilinen İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörleri ve kemokinleri masif miktarda dolaşıma salar. Özellikle IL-6, SSS patofizyolojisinin merkezi koordinatörü olarak işlev görür. Miyeloid aktivasyon sırasında sitokinlerin yanı sıra İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) ekspresyonu artar ve aşırı katekolamin deşarjı gerçekleşir. Yüksek nitrik oksit (NO) düzeyleri, vasküler düz kaslarda derin gevşemeye, dolayısıyla klinik tabloda gözlenen dirençli vazoplejik şok ve hipotansiyona yol açar.

2.2.3. Hücresel ölüm yolakları ve panoptoz kaskadı

Aşırı bağışıklık yanıtı ve suprafizyolojik sitokin salınımı, hedef dokularda ve immün efektör hücrelerin kendisinde programlı hücre ölümü yolaklarını patolojik düzeyde indükler. SF sürecinde apoptoz, nekroptoz ve piroptoz gibi farklı mekanik yolaklar eş zamanlı olarak aktive olabilmektedir. Son yıllarda tanımlanan ve bu üç ölüm yolağının ortak bileşenlerini içeren PANoptoz, SF

patofizyolojisinde anahtar bir rol oynamaktadır. Makrofajlar tarafından salınan inflamatuar sitokinler, özellikle Tümör Nekroz Faktörü (TNF) ve İnterferon-gama (IFN-γ), sinerjistik bir etkileşim göstererek makrofajlarda ve parankimal hücrelerde PANoptozu tetikler. Bu kontrolsüz hücresel yıkım ve pro-inflamatuar içerik salınımı; akut respiratuar distres sendromu (ARDS), multiorgan disfonksiyon sendromu (MODS) ve doku nekrozunun en temel sebebidir.

2.2.4. Endotel disfonksiyonu ve koagülopati

Sistemik dolaşımdaki yüksek sitokin konsantrasyonu, vasküler endotel hücrelerini doğrudan hedef alarak endotelyal aktivasyona ve takiben yaygın endotel disfonksiyonuna yol açar. Aktive olan endotel hücrelerinden yüksek düzeyde Anjiyopoietin-2 (Ang-2) ve von Willebrand Faktör (vWF) salınır. Endotelyal sıkı bağlantıların bütünlüğünü kaybetmesiyle vasküler geçirgenlik artar. Bu durum damar dışına mikrovasküler sıvı kaçışına, doku ödemine ve derin hipoalbüminemiye neden olur. Sıvı kaçışı klinik tabloda dirençli hipotansiyon ve hemodinamik instabilite olarak karşımıza çıkarken; eş zamanlı vWF salınımı prokoagülan bir mikroçevre yaratarak dissemine intravasküler koagülopati (DİK) gelişimine zemin hazırlar.

2.3. Klinik bulgular ve laboratuvar biyobelirteçleri

Semptomlar non-spesifik başlar ancak hızla ilerler. Ateş, belirleyici bir özelliktir ve SSS'nin birçok özelliği enfeksiyonu taklit eder. Genellikle >38.5°C, antibiyotiklere yanıtsız, günün her saati olabilen ateş vardır. IL-1, IL-6 ve TNF-α'nın hipotalamus üzerindeki güçlü pirojenik etkisi ile meydana gelir. Sepsisten farkı, kültürlerin negatif olması ve ateş düşürücülere dirençtir. Özellikle *sJIA/MAS'ta* geçici, somon renkli döküntü, *HLH'de n*on-spesifik makülopapüler döküntüler ve ödem görülebilir. Karaciğer ve dalakta ağrılı veya ağrısız büyüme meydana gelir. Aktive olmuş makrofajların ve lenfositlerin (CD8+ T hücreleri) bu organları infiltre etmesi ve burada hemofagositoz yapmasına bağlıdır. SSS'nin potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonları arasında kardiyak disfonksiyon, yetişkin solunum sıkıntısı sendromu, nörolojik toksisite, böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma yer almaktadır. Özellikle endişe verici olan, hızlı başlangıçlı ve şiddetli olabilen, ancak tipik olarak geri dönüşümlü olan kardiyak disfonksiyondur. CRS bağlamında akut kardiyak toksisitenin patofizyolojisi net değildir. Baş ağrısı, zihinsel durum değişiklikleri, kafa karışıklığı, deliryum, kelime bulma güçlüğü veya açık afazi, halüsinasyonlar, titreme, dismetri, yürüyüş bozukluğu, nöbetler gibi çeşitli nörolojik bulgular görülebilir. Bu tablo; sistemik endotelyal hasarın kan-beyin bariyerini (KBB) bozması, parankimal mikrovasküler geçirgenliğin artması, beyin omurilik sıvısına (BOS) ve beyin parankimine masif sitokin geçişi ile tetiklenen glial aktivasyona (mikroglia ve astrosit aktivasyonu) dayanır. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun varlığı, literatürde bağımsız bir kötü prognoz ve yüksek mortalite göstergesi olarak kabul edilmektedir (Tablo 1) (4).

Tablo 1. Sitokin salınım sendromunun klinik bulguları

Etkilelen organ	Belirtiler
Konstitüsyonel	Ateş ± titreme, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kas ağrıları, eklem ağrıları, bulantı, kusma, baş ağrısı
Deri	Döküntü
Gastrointestinal	Mide bulantısı, kusma, ishal
Akciğer	Takipne, hipoksemi
Kardiyovasküler	Taşikardi, genişlemiş nabız basıncı, hipotansiyon, artmış kalp debisi (erken dönem), potansiyel olarak azalmış kalp debisi (geç dönem)
Koagülasyon	Yüksek D-dimer, hipofibrinojenemi ± kanama
Böbrek	Azotemi
Karaciğer	Transaminit, hiperbilirubinemi
Nörolojik	Baş ağrısı, zihinsel durum değişiklikleri, kafa karışıklığı, deliryum, kelime bulma güçlüğü veya açık afazi, halüsinasyonlar, titreme, dismetri, yürüyüş bozukluğu, nöbetler

SSS'nin doğru tanısı, dikkatli klinik değerlendirme ve biyobelirteçlerin değerlendirmesi gerektirir. SSS'de serum düzeyleri artan sitokinler arasında CAR T kaynaklı IFN-γ, TNF-α, GM-CSF ve IL-2, miyeloid kaynaklı IL-1, IL-6 ve IL-10 ve endotel kaynaklı monosit CXCL8/IL-8, kemoatraktan protein-1 (MCP-1/CCL2) ve CXC motif kemokin ligandı 9 ve 10 (CXCL9/10) yer almaktadır . C-reaktif protein (CRP) ve ferritin gibi akut faz proteinleri de sıklıkla yükselir ve daha yüksek konsantrasyonlar SSS şiddetinin artmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, şiddetli CRS'de anjiyopoietin-2 (Ang-2) ve von-Willebrand faktörü (vWF) dahil olmak üzere vasküler endotel disfonksiyonunun belirteçleri artmaktadır ve bu proteinlerin lenfosit tükenmesi öncesi yüksek seviyelerinin, endotel aktivasyonunun rolünü vurgulayarak, SSS'nin sonraki gelişimiyle bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Trombosit sayısındaki azalma ve laktat dehidrojenaz (LDH) seviyelerindeki artış gibi pıhtılaşma parametrelerindeki değişikliklerin de daha şiddetli CRS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. IL-6, ateş, kapiller sızıntı sendromu ve hipotansiyona katkıda bulunan önemli bir aracıdır (5,6).

2.4. Sitokin salınım sendromunun etiyolojik nedenleri ve klinik tetikleyicileri

2.4.1. Kimerik antijen reseptörü (CAR) T-hücre terapileri

Kimerik Antijen Reseptörü (CAR) T-hücre tedavileri, özellikle nüks/refrakter pediatrik B-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (B-ALL) olgularında görülebilen SSS'nin en sık ve en agresif seyrettiği majör klinik modeldir.

Hastadan izole edilerek *in vitro* koşullarda CAR geni eksprese edecek şekilde modifiye edilen T lenfositleri, yüzeylerindeki tek zincirli değişken antikor fragmanı (scFv) aracılığıyla tümör hücrelerindeki hedef antijene (örn. CD19) yüksek afiniteyle bağlanır. Bu MHC'den bağımsız spesifik tanıma, masif T-hücre proliferasyonunu aktive eder. CAR-T hücre infüzyonu uygulanan pediatrik popülasyonun %50 ila %90'ında herhangi bir evrede SSS gelişimi bildirilmektedir. Hayatı tehdit eden şiddetli (Grade ≥3) SSS oranı ise ürünün moleküler yapısına ve hasta popülasyonuna göre %10 ila %46 arasında değişkenlik gösterir. Yüksek tümör yükü (kemik iliğinde >%50 blast varlığı), infüzyon öncesi yüksek bazal ferritin/CRP düzeyleri ve lenfodeplesyon rejiminin yoğunluğu, şiddetli SSS için bağımsız risk faktörleridir (7).

SSS'nin şiddeti, CAR-T hücrelerinin *in vivo* (vücut içi) proliferasyon eğrisiyle paralel seyreder. Semptomlar infüzyon sonrası 1 ila 14. günler arasında (medyan 2-3. gün) başlar. Dirençli yüksek ateş kardinal ilk bulgudur. Süreç; sıvıya dirençli vazoplejik şok, mekanik ventilasyon gerektiren hipoksi ve multiorgan disfonksiyonuna ilerleyebilir. Bu klinik tablodan doğrudan sorumlu olan anahtar mediatör IL-6'dır.

SSS sıklıkla, İmmün Efektör Hücre İlişkili Nörotoksisite Sendromu (ICANS) ile eş zamanlı veya onu takiben ortaya çıkar. Şiddetli SSS tablosunda kan-beyin bariyerinin (KBB) geçirgenliğinin artması, serebral mikrovasküler yatakta endotel hasarı ve parankimal sitokin geçişi; ensefalopati, afazi (kelime bulma güçlüğü) ve nöbetlerle karakterize ICANS riskini katlanarak artırır.

2.4.2. Antikor Bazlı İmmünoterapiler: Bispesifik T-Hücre Bağlayıcılar (BiTE) ve Monoklonal Antikorlar (mAb)

Bispesifik antikorlar ve monoklonal antikorlar da T-hücre aktivasyonu üzerinden SSS'ye yol açabilir; ancak klinik kinetik ve yönetim stratejileri yönünden CAR-T modelinden belirgin farklar gösterirler.

- *Bispesifik T-Hücre Bağlayıcılar (BiTE - Blinatumomab):* BiTE teknolojisi, bir ucuyla endojen T hücresindeki CD3 reseptörüne, diğer ucuyla ise hedef B hücresindeki CD19 antijenine bağlanan sentetik bir moleküldür. CAR-T'den farklı olarak, hastanın mevcut endojen T hücre havuzunu kullanır. İlacın yarı ömrünün kısa olması ve doğrudan etkileşim sağlaması nedeniyle SSS; infüzyonun başlamasından veya

doz artışından dakikalar veya saatler sonra çok hızlı bir kinetikle başlar. BiTE ilişkili SSS, CAR-T modeline kıyasla genellikle daha hafif (düşük grade) seyreder. En kritik fark, BiTE tedavisinde infüzyonun durdurulması ile sitokin kaynağının dolaşımdan hızla elimine edilebilmesi ve tablonun hızlıca geri döndürülebilmesidir. Buna karşın CAR-T hücreleri "yaşayan bir ilaç" olarak vücutta otonom çoğalmaya devam eder (8).

- *Monoklonal a*ntikorlar *(ATG, Rituximab):* Anti-timosit globulin (ATG) veya Rituximab gibi monoklonal antikorların infüzyonu sırasında gözlenen akut sistemik yanıtlar da teknik olarak TNF-α ve IL-6 deşarjına dayanan bir sitokin salınımıdır. Ancak bu tablolar literatürde kendi kendini idame ettiren bir SSS döngüsünden ziyade, genellikle ilk dozda ortaya çıkan, geçici bir sitokin piki ile sınırlı "akut infüzyon reaksiyonu" olarak sınıflandırılır (9).

2.4.3. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli İlişkili SSS ("Haplo-Storm")

Özellikle post-transplant yüksek doz siklofosfamid (PTCy) protokollerinin kullanıma girmesiyle yaygınlaşan haploidentik hematopoietik kök hücre nakilleri (Haplo-HSCT), spesifik bir SSS fenotipi olan "Haplo-Storm" tablosuna zemin hazırlayabilmektedir (10,11).

T-hücre deplesyonu yapılmamış haploidentik greft alıcıya infüze edildiğinde, donör T lenfositleri ile alıcı dokuları arasında majör HLA uyuşmazlığı mevcuttur. Bu durum, alloreaktif donör T hücrelerinin alıcı antijenlerine karşı masif ve kontrolsüz bir şekilde aktive olmasına ve sitokin salmasına yol açar (12). Bu hiperinflamasyon dalgası, nakil sonrası +3. ve +4. günlerde uygulanan yüksek doz siklofosfamid (PTCy) ile alloreaktif T hücre klonları selektif olarak yok edilene kadar devam eder (12,13). Literatürde hafif dereceli (Grade 1-2) Haplo-SSS tablosunun, erken dönem donör T-hücre aktivasyonunun ve immün engraftmanın bir göstergesi olduğu; bu durumun daha düşük lösemik relaps (nüks) riski ve daha hızlı bağışıklık rekonstitüsyonu ile ilişkili olabileceğini gösteren veriler mevcuttur (13). Buna karşın şiddetli ve kontrolsüz Haplo-SSS; transplant ilişkili mortalitede (TRM) artış, primer greft reddi, gecikmiş nötrofil/trombosit engraftmanı ve takiben şiddetli akut/kronik Graft-versus-Host Hastalığı (GvHD) riski ile doğrudan ilişkilidir (14).

2.4.4 Mühendislik Çalışmaları ile Geliştirilmiş Virüs-Spesifik T-Hücreleri (VST)

Virüs-Spesifik T-hücreleri (VST), allojenik kök hücre nakli sonrasında gelişen ve standart antiviral tedavilere dirençli viral enfeksiyonların (CMV, EBV, ADV, BKV vb.) yönetiminde kullanılan hücresel bir tedavi modalitesidir (15,16).

CAR-T hücre tedavilerinin aksine, VST uygulamaları sonrasında SSS insidansı literatürde son derece düşük raporlanmıştır ve hayatı tehdit eden şiddetli SSS fenotipleri neredeyse hiç bildirilmemiştir. Bu klinik güvenlik profilinin

arkasındaki temel neden, hücrelerin antijen tanıma biyolojisidir. CAR-T hücreleri yapay, kimerik bir reseptör üzerinden MHC kısıtlaması olmaksızın non-fizyolojik ve supramaximal bir sinyalizasyonla aktive olurken; VST'ler doğal T-hücre reseptörlerini (TCR) kullanır ve fizyolojik HLA-antijen sunumu sınırları içinde kalırlar. Ayrıca, VST infüzyonu sırasında konakçıda hedeflenen viral antijen yükü, SSS'yi tetikleyen lösemik blast kütlesine kıyasla kantitatif olarak çok daha düşüktür. Retrospektif analizler, VST'lerin akut GvHD veya hiperinflamasyon riskini artırmadığını, aksine viral replikasyonu kontrol altına alarak enfeksiyon ilişkili inflamasyonu sekonder olarak baskıladığını doğrulamaktadır.

2.5.Ayırıcı Tanı

SSS, çoğunlukla enfeksiyon kaynaklı ancak diğer inflamatuar durumlarla da klinik benzerlikleri nedeniyle önemli tanısal zorluklar ortaya koymakta ve bu nedenle hem teşhis hem de tedavi zorlayıcı olmaktadır. Sepsis, enfeksiyonla ilişkili olmayan sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), HLH ve MAS gibi durumlar, ateş, hipotansiyon ve organ disfonksiyonu gibi örtüşen semptom ve belirtilere sahiptir. Ek olarak, bakteriyel, fungal, viral ve parazitik enfeksiyonlar SSS'yi taklit edebilir ve bu da ayırıcı tanıyı daha da karmaşık hale getirebilir.

2.5.1.Sepsis ve Septik Şok

Klinik pratikte SSS ve SF ile en sık karışan, benzer SIRS bulgularına yol açan klinik tablo sepsistir (17). Her iki klinik fenotip de refrakter yüksek ateş, taşikardi, takipne, mikrovasküler kaçak, hipotansiyon ve multiorgan disfonksiyon sendromu ile prezante olabilir. Ancak hastaya uygulanacak terapötik stratejinin (agresif immünsüpresyon vs. antimikrobiyal tedavi) belirlenmesi açısından bu iki tablonun hızla ayırt edilmesi hayati önem taşır. Sepsis, invaziv canlı bir patojene (bakteri, mantar vb.) karşı gelişen disregüle konakçı yanıtıdır. SSS ise canlı bir patojen olmaksızın, immün efektör hücrelerin iyatrojenik uyarımıyla (örn. CAR-T hücre-tümör etkileşimi) tetiklenen steril bir inflamasyondur (18).

Sepsis tanısında kan, idrar veya kateter kültürlerinde üreme saptanması (bakteriyemi/fungemi) altın standarttır. SSS olgularında ise sekonder bir enfeksiyon eşlik etmediği sürece mikrobiyolojik kültürler negatif sonuçlanır. Prokalsitonin (PCT), bakteriyel sepsisin ayırt edilmesinde yüksek spesifiteye sahip bir biyobelirteçtir. Bakteriyel sepsiste akut ve çok yüksek PCT değerleri izlenirken, steril bir inflamasyon olan SSS'nin erken evrelerinde PCT düzeyleri genellikle normal veya hafif yüksek sınırlarda kalır. Hem sepsiste her hem de SSS'de CRP yükselir; ancak SSS ve SF fenotiplerinde ferritin düzeyleri normalin yüzlerce veya binlerce katına çıkarak sepsise kıyasla çok daha agresif bir makrofaj aktivasyonuna işaret eder.

SSS ilişkili vazoplejik şok, "yaşayan ilaç" proliferasyonuna bağlı olarak masif nitrik oksit (iNOS) deşarjına neden olur. Bu durum, sepsise kıyasla çok daha erken evrede sıvı resüsitasyonuna direnç gösteren ve çoklu vazopresör desteği gerektiren derin bir vazopleji tablosu yaratır (19). SSS gelişiminin akut fazında, periferik kandaki monosit ve T-lenfosit havuzunda akut bir deplesyon izlenir. Bu durum, hücrelerin dolaşımdan ayrılarak tümör mikroçevresine ve hedef dokulara masif migrasyonundan kaynaklanır. Sepsiste ise tam aksine kemik iliğinden nötrofil deşarjı ve sola kayma (bant formları) ile karakterize lökositoz veya lökopeni tablosu baskındır. Sepsis/septik şok ve SSS ayırıcı tanısı tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Sepsis/septik şok ile sitokin salınım sendromu ayırıcı tanı tablosu

Özellik	Sepsis/Septik şok	Sitokin salınım sendromu
Temel Tanım	Enfeksiyona karşı vücudun verdiği kontrolsüz ve zarar verici yanıt.	Bağışıklık hücrelerinin aniden ve aşırı miktarda sitokin salgılaması
Ana Tetikleyici	Bakteri, virüs veya mantar gibi canlı enfeksiyon ajanları	CAR-T hücre tedavisi, monoklonal antikorlar veya ağır viral yük
Sitokinler	TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6, IL-10	IL-6, IFN-gama, TNF-alfa, IL-2
Akut faz reaktanları	Prokalsitonin (PCT), özellikle bakteriyel sepsis vakalarında erken dönemde ve çok yüksek seviyelere (örn. >10-50 ng/mL) ulaşır	Enfeksiyon eşlik etmiyorsa PCT ilk aşamalarda düşük kalma eğilimindedir veya çok hafif yükselir. İlerleyen evrelerde belirgin şekilde yükselir
	Ferrtin yükselir, ancak çok yüksek seviyelere çıkmaz	Ferritin dramatik şekilde yükselir (1000-10.000 ng/ml)
Bağışıklık durumu	Hiperinflamasyon ile başlar, hızla immünosüpresyona evrilir	Sürekli ve kontrolsüz T-hücresi/makrofaj hiperaktivasyonu vardır
Şok mekanizması	Bakteriyel toksinler ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) tetikleyebilir	Yoğun sitokin yükünün doğrudan endotel (damar içi) hasarı yapması
Tedavi	Erken antibiyotik/antifungal, sıvı desteği	Tocilizumab (IL-6 inhibitörü) ve yüksek doz kortikosteroidler

2.5.2. Hemofagositik Lenfohistiyositoz (HLH)/Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS)

HLH, sitotoksik lenfosit disfonksiyonu ve kontrolsüz makrofaj aktivasyonu ile karakterize, en ölümcül SSS formudur. Şiddetli SSS ile HLH/MAS arasında patofizyolojik ve fenotipik olarak büyük bir örtüşme vardır. MAS, bazı otoimmün hastalıklarda görülen HLH benzeri bir hiperinflamasyon durumudur. En sık Sistemik Jüvenil İdiyopatik Artrit (sJIA), Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı (AOSD), Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve Kawasaki Hastalığı ile ilişkilidir. HLH ise sitotoksik granüllerin salgılanmasından sorumlu genlerdeki mutasyonlar nedeni ile kalıtsal ya da viral enfeksiyonlar, matabolik hastalıklar ve maliniteler gibi diğer nedenlere bağlı olarak sekonder gelişen hiperinflamasyon durumudur. Patofizyolojilerinde SSS'de IL-6 başlıca rol alan sitokin olup HLH'de sitotoksik T hücre ve doğal öldürücü (NK; Natural Killer) hücrelerinin fonksiyon bozukluğu, MAS'da IFN-γ ve IL-1/IL-18 salınımı rol oynar. HLH'de belirgin ve ağır pansitopeni vardır, MAS'da başlangıçta lökositoz ve trombositoz varken ilerleyen süreçte bu hücrelerin sayılarında düşüş ve normal değer aralıklarına gerileme görülür. SSS'de ise sitopeni şart değildir ve sekonder kemik iliği baskılanmasına bağlı sitopeni gelişebilir. MAS ve HLH'de SSS'ye göre ferritin düzeyleri çok daha yüksektir. Çocuk hastalarda 10.000 ng/mL üzerindeki ferritin değerlerinin HLH/MAS tanısı için özgüllüğü %90'ın üzerindedir. HLH'de kemik iliğinde hemofagozitoz sıklıkla pozitiftir ve hipofibrinojenemi (<150 mg/dl) beklenir. Hepatosplenomegali HLH için tipiktir ve tanı kriterleri içerisinde yer alır. HLH ve MAS tablolarında lipoprotein lipaz inhibisyonuna bağlı hipertrigliseridemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde (AST/ALT) anormal yükselmeler, SSS'ye kıyasla çok daha erken ve belirgindir (19,20). SSS ile HLH/MAS ayırıcı tanı algoritması tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Sitokin salınım sendromu ile hemofagositik lenfohistiositoz/makrofaj aktivasyon sendromu ayırıcı tanı tablosu

Özellik	Sitokin Salınım Sendromu (SSS)	Hemofagositik Lenfohistiyositoz (HLH)	Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS)
Etiyoloıji	CAR-T hücre tedavileri, monoklonal/bispesifik antikorlar veya ağır viral enfeksiyonlar	Genetik mutasyonlar (Primer) veya viral enfeksiyonlar (özellikle EBV), maligniteler (Sekonder)	Otoimmün/otoinflamatuar hastalıklar (sJIA, Erişkin Still Hastalığı, SLE)

Patofizyoloji	Hücresel tedaviye yanıt olarak T hücre ve miyeloid hücrelerden başta IL-6 olmak üzere akut sitokin deşarjı	Sitotoksik T ve NK hücrelerinin fonksiyon bozukluğu, makrofajların kontrolsüz proliferasyonu	T lenfositler ve makrofajların aşırı aktivasyonu, masif IFN-γ ve IL-1/IL-18 salınımı
Sitopeni	Şart değildir; çoğunlukla altta yatan kemoterapi rejimine veya sekonder kemik iliği baskılanmasına bağlıdır	Derin ve ağır pansitopeni tanı kriteridir ve tablonun merkezindedir	Sitopeni mevcuttur ancak romatolojik zemindeki başlangıç lökositoz/trombositoz şeklindedir ve normal sınırlarda düşüş gösterebilir
Ferritin	Yüksektir (genellikle 1.000 - 10.000 ng/ml)	Çok yüksektir (sıklıkla >10.000 ng/mL)	Ekstrem düzeydedir (sıklıkla >10.000 - 50.000 ng/mL)
Fibrinojen	Tüketim koagülopatisi ağır vakalarda eşlik edebilir	Belirgin hipofibrinojenemi (<150 mg/dl)	Başlangıçta yüksek olan fibrinojenin ani ve paradoksal düşüşü tipiktir
Organomegali	Genellikle hepatosplenomegali belirgin değildir	Hepatosplenomegali klasik triadın parçasıdır ve çok belirgindir	Değişken düzeyde hepatosplenomegali ve lenfadenopati izlenebilir
Tedavi	IL-6 reseptör antagonisti (Tocilizumab) ve destekleyici tedavi (oksijen, vazopresör)	HLH-94/2004 protokolü (Etoposit, Deksametazon, Siklosporin A)	Yüksek doz metilprednizolon ve IL-1 blokajı (Anakinra)

2.5.3. Akut COVID-19 ve MIS-C Ayırıcı Tanısı

2020 yılında başlayan SARS-CoV-2 pandemisi, tıp literatürüne sitokin fırtınasının iki benzersiz ve pediatrik popülasyonda kritik öneme sahip fenotipini kazandırmıştır: Akut şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ve multisistem inflamatuar sendrom (MIS-C) olarak adlandırılan SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2-6 hafta sonra ortaya çıkan hiperinflamatuar yanıt. Bu antiteler, özellikle dirençli yüksek ateş, vasküler kaçak, hipotansiyon ve masif inflamatuar marker yüksekliği ile seyreden klinik tabloları nedeniyle iyatrojenik SSS ile karıştırılabilmektedir. Ancak, etiyolojik zamanlama ve organ tutulum paternleri bu tabloları kesin sınırlarla ayırır. Akut COVID-19 enfeksiyonu, doğrudan aktif viral replikasyonun ve sitotoksik akciğer hasarının yönlendirdiği akut bir inflamasyon sürecidir. MIS-C ise akut viral replikasyondan ziyade, virüse karşı geliştirilen

antikorların ve post-enfeksiyöz immün disregülasyonun yönlendirdiği gecikmiş bir tablodur. Patogenezinde, SARS-CoV-2 spike proteininin bir "Süperantijen" gibi davranarak T-hücre reseptörlerini (TCR) yapısal uyum gözetmeksizin poliklonal olarak aktive ettiği hipotezi kabul görmektedir (21,22).

MIS-C olgularında akut sol ventrikül disfonksiyonu, miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ve şok tablosu primer klinik belirleyicidir; Troponin ve N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) seviyeleri ekstrem yükseklikler sergiler. En spesifik ayırıcı özellik ise MIS-C'de koroner arter anevrizmaları veya ektazilerin saptanmasıdır (23). SSS seyrinde de sitokin kaynaklı geçici kardiyotoksisite ve hipotansiyon izlenebilir; ancak koroner arterlerin yapısal tutulumu ve anevrizma gelişimi SSS klinik spektrumunda beklenmeyen bir durumdur.

SSS, hücresel veya humoral tedavinin infüzyon/doz artış takvimini takip eden ilk günler içinde (medyan 2-3. gün) öngörülebilir şekilde başlar. MIS-C ise hastanın son 2 ila 6 hafta içinde geçirdiği COVID-19 öyküsüne dayanır. Akut nazofarenks PCR testi sıklıkla negatif saptansa da, SARS-CoV-2 IgG serolojisinin yüksek pozitifliği MIS-C tanısını epidemiyolojik olarak doğrular (24). SSS ile akut COVID-19 ve MIS-C klinik karşılaştırması tablo 4' de verilmiştir.

Tablo 4. Sitokin salınım sendromu ile akut şiddetli COVİD-19 enfeksiyonu ve multisistem inflamatuar sendrom ayırıcı tanısı

Özellikler	**Sitokin Salınım Sendromu**	**Akut COVID-19 enfeksiyonu**	**Multisistem inflamatuar sendrom (MIS-C)**
Etiyoloji	İyatrojenik (CAR-T hücre tedavileri, monoklonal/bispesifik antikorlar)	Aktif viral replikasyon	Postenfeksiyöz/Süperantijen
Zaman	İnfüzyondan 1-3 gün sonra	İnkübasyon sonrası akut evre	Akut enfeksiyondan 2-6 hafta sonra
Koroner arter tutulumu	Beklenmez	Çok nadirdir	Yaygın (Anevrizma ve ektazi riski)
Mukkokutanöz bulgular	Non-spesifk döküntü/ödem	Nadirdir	Belirgin (Konjoktivit, çilek dili)
Organ hasarı	Sistemik/vazoplejik şok	Pulmoner (ARDS,	Kardiyak (miyokardit), gastrointestinal

		bilateral infiltrat)	
Seroloji	(-)	SARS-COV-2 PCR (+)	PCR sıklıkla (-) SARS-COV-2 IgG (++)

2.6. Derecelendirme sistemi ve tedavi algoritması

SSS 'nin şiddeti, çeşitli derecelendirme sistemleri kullanılarak sınıflandırılır; en yeni ve yaygın olarak benimsenen sistem ise daha önceki çerçevelerin yerini alan Amerikan Transplantasyon ve Hücresel Tedavi Derneği (ASTCT) konsensus derecelendirmesidir (7). ASTCT sistemi SSS'yi hipotansiyon veya hipoksi olmaksızın hafif ateşten (Derece 1) vazopresörler ve mekanik ventilasyon gerektiren yaşamı tehdit eden semptomlara (Derece 4) kadar değişen skalada dört deceye ayırarak standartlaştırılmış bir yaklaşım sunar. Pediatrik ve erişkin hastalarda klinik takibi standart hale getiren güncel ASTCT kriterleri tablo 5'de gösterilmiştir (7).

Tablo 5. Amerikan Transplantasyon ve Hücresel Tedavi Derneği (ASTCT) sitokin salınım sendromu konsensus derecelendirmesi

Derece	**Ateş**	**Hipotansiyon**	**Hipoksi**
1.Derece	≥ 38˚ C	Yok	Yok
2.Derece	≥ 38˚ C	Sıvı resüsitasyonuna yanıt veren veya tek bir düşük doz vazopressör* gerektiren	Düşük akışlı nazal kanül veya ≤ %40 FiO_2 ile oksijen desteği
3.Derece	≥ 38˚ C	Tek bir yüksek doz vazopressör** veya birden fazla eş zamanlı vazopressör gereksinimi	Yüksek akışlı nazal kanül, rezervuarlı maske veya >%40 FiO_2 ile oksijen gereksinimi
4.Derece	≥ 38˚ C	Kalıcı dirençli şok, çoklu yüksek doz vazopressör ihtiyacı	Pozitif basınçlı solunum desteği (CPAP, Bi PAP, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon)

Vazopressör desteklerini sınırları	* Düşük Doz Vazopressör *	** Yüksek Doz Vazopressör **
Norepinefrin	< 0.1 mcg/kg/dk	≥ 0.1 mcg/kg/dk
Dopamin	< 5 mcg/kg/dk	≥ 5 mcg/kg/dk
Epinefrin	< 0.1 mcg/kg/dk	≥ 0.1 mcg/kg/dk
Fenilefrin	< 2 mcg/kg/dk	≥ 2 mcg/kg/dk

ASTCT kriterlerinde renal, hepatik veya gastrointestinal organ disfonksiyonları evreyi doğrudan değiştirmez. Ancak bu organ sistemlerindeki yetmezlik bulguları, hastanın yoğun bakım takibini ve ek destek tedavilerinin (örn. sürekli renal replasman tedavisi - CRRT) zamanlamasını belirlemede kılavuzluk eder.

2.7.Yaklaşım ve Tedavi

SSS tanısı konulduktan sonra, tedavi hem geniş kapsamlı immünosupresyon stratejileri hem de spesifik sitokinleri hedef alan odaklanmış tedaviler yoluyla abartılı bağışıklık yanıtını hafifletmeye odaklanır. Bununla birlikte, bu immünosupresyon, başlangıçta amaçlanan tedavinin etkinliğini de olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle amaç, SSS'yi yeterince kontrol altına almak için immünosupresif tedavinin uygulanmasını dengelemek, ancak immünoterapinin amaçlanan terapötik etkisini tamamen ortadan kaldırmamaktır. SSS şiddeti derecelendirme sisteminin geliştirilmesi, bu dengeyi optimize etmeye yardımcı olmuştur.

Şüpheli SSS tanısı konulan bir hastanın ilk değerlendirmesinde, diğer tanıların da göz önünde bulundurulması ve ardından uygun değerlendirme ve tanı konulması gerekmektedir. Özellikle ateşin SSS'nin belirleyici bir semptomu olması nedeniyle, bu hassas popülasyonda enfeksiyon nedenleri dikkate alınmalıdır. Tüm hastalardan kan kültürü alınması ve ampirik antibiyotik tedavisine başlanması önerilir. Bu, özellikle nötropenik hastalarda önemlidir. SSS tanısı konulduktan sonra, tedavinin temel unsurları arasında semptomların hafifletilmesini hedefleyen destekleyici bakımın yanı sıra bağışıklık sisteminin baskılanması yer alır.

Kardiyovasküler tutulum, taşikardi, aritmiler veya şok şeklinde kendini gösterebilir. Bu nedenle, seri kan basıncı ölçümleri de dahil olmak üzere sık hemodinamik değerlendirmeler, kardiyovasküler tutulumun erken teşhisini kolaylaştırır. Vazopresör desteği gerektiren hipotansiyon gelişiminin öngörücüleri arasında, tedavi öncesinde %25'ten fazla lösemik blast sayısı olanlar veya önceden var olan kalp fonksiyon bozukluğu olanlar yer almaktadır. Bu durum, özellikle bu tedavileri alan hastaların önemli bir yüzdesinin, daha önceki tedavi rejimlerinin bir parçası olarak antrasiklinler gibi kardiyotoksik ilaçlara ve/veya radyasyona maruz kalmaları nedeniyle özellikle önemlidir (25).

Adrenal yetmezlikten şüphelenilen hastalara stres dozu hidrokortizon uygulanmalıdır. Solunum sisteminin etkilenmesi, hafif hipoksiden şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromuna kadar değişen solunum yetmezliğine yol açabilir. Solunum yetmezliğinin nedeni büyük ölçüde kılcal damar sızıntısından kaynaklanan akciğer ödemi olduğuna inanılmaktadır. Gastrointestinal ve renal sistemlerin potansiyel olarak etkileneceğinden karaciğer ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Sıvı yüklenmesi ve/veya böbrek yetmezliği diyaliz gerektirebilir (25).

Destekleyici bakımın yanı sıra, SSS'nin spesifik tedavisi, anti-IL6 terapileri ve kortikosteroidlerin kullanımını içerir. IL-6 reseptörünü bloke eden monoklonal bir antikor olan Tocilizumab, 2018 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından SSS tedavisi için onaylanmıştır. Kullanım zamanlaması, büyük ölçüde SSS'nin şiddetine bağlıdır. SSS tedavisinde oldukça etkili olmasının yanısıra tocilizumabın CAR-T hücrelerinin uzun vadeli etkinliği üzerinde bir etkisi olduğu gösterilmemiştir.

1. derece SSS tipik olarak ateş düşürücüler ve intravenöz sıvı desteği de dahil olmak üzere destekleyici önlemlere yanıt verir. 2. derece ve üzeri için tedavi, esas olarak SSS'yi kontrol etmede oldukça etkili olan IL-6 inhibitörü tocilizumab kullanılır. Dirençli SSS (üç günden uzun süren) veya 4. derece SSS vakalarında, kortikosteroidler, özellikle deksametazon, genellikle tocilizumab ile kombinasyon halinde kullanılan ikinci basamak ajan olarak kullanılır. Tocilizumab genellikle kiloya uygun dozda en fazla 3 doz olacak şekilde uygulanır (Tablo 6). Deksametazon ve devam eden semptom varlığında metilprednizolon tocilizumaba eklenir. Klinik iyileşme sağlandıktan sonra metilprednizolonda hızlı bir doz azaltımı düşünülebilir (25).

Tocilizumab ve kortikosteroidlerle tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, siltuximab, anakinra, ruxolitinib veya siklofosfamid gibi diğer antisitokin ajanlarının eklenmesi düşünülebilir. Yukarıdaki tüm tedavilere dirençli hastalarda ise, HLH gibi alternatif bir tanı yeniden değerlendirilmelidir. SSS için önerilen tedavi şeması tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Sitokin salınım sendromu için önerilen tedavi şeması

1.Derece SSS	Ateş için gerektiğinde asetaminofen Enfeksiyon varlığının araştırılması Geniş spektrumlu antibiyotikler ve filgrastim (hasta nötropenik ise) düşünün Yeterli hidrasyonu sağlayın Sürekli veya dirençli ateşi varsa anti-IL-6 tedavisi düşünün Destekleyici bakım
2. Derece SSS	1.derece SSS için önerilere göre yönetin, normotansiyonu korumak için gerektiğinde IV sıvı bolusu uygulayın Sıvı boluslarına dirençli hipotansiyon veya hipoksi durumunda, intravenöz tocilizumab ile anti-IL-6 tedavisini düşünün (<30 kg ağırlığındaki hastalar için 12 mg/kg veya >30 kg ağırlığındaki hastalar için 8 mg/kg, doz başına maksimum 800 mg, 24 saat içinde 3 doza kadar her 8 saatte bir tekrarlayın (ancak yanıta göre sıklığı ayarlayın) İki defa sıvı bolusu ve anti-IL-6 tedavisinden sonra hipotansiyon devam ederse, vazopresörlere başlayın, hastayı yoğun bakım ünitesine transfer edin ve ekokardiyogram çekin Yüksek riskli veya şiddetli SSS'li hastalarda, anti-IL-6 tedavisinden sonra hipotansiyon devam ederse veya hipoperfüzyon veya hızlı kötüleşme belirtileri varsa, stres dozu hidrokortizon 12,5–25 mg/m2/gün (6 saatte bir bölünmüş doz); intravenöz deksametazon

	6 ssatte bir 0,5 mg/kg/doz (doz başına maksimum 10 mg) veya metilprednizolon 1–2 mg/kg/gün, 6–12 saatte bir bölünmüş doz) kullanın
3.Derece SSS	1 ve 2. derece SSS için önerilere göre yönetin Hastayı yoğun bakım ünitesine transfer edin ve daha önce yapılmadıysa ekokardiyogram çekin. Her 6 saatte bir 0,5 mg/kg/doz (doz başına maksimum 10 mg) intravenöz deksametazon uygulayın; hasta bu doza dirençliyse doz her 6 saatte bir maksimum 20 mg'a çıkarılabilir (alternatif olarak 6-12 saatte bir bölünmüş 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon kullanılabilir)
4.Derece SSS	İntravenöz sıvılar, anti-IL-6 tedavisi, kortikosteroidler ve vazopresörler uygulayın ve 1, 2 veya 3. derece SSS için açıklandığı gibi hemodinamik izleme yapın. Düşük doz kortikosteroidler klinik iyileşmeye yol açmazsa, yüksek doz metilprednizolon (3 gün boyunca günde 1 g, ardından klinik yanıta göre hızlı doz azaltımı) düşünün.

3.SONUÇ

Sitokin fırtınası bazı hastalıkların seyri sırasında oluşurken SSS monoklonal antikor tedavileri sırasında veya hücresel tedaviler sırasında meydana gelen kontrolsüz şekilde immün sistemin uyarılması sonucu oluşan ve birçok organ ve sistemi etkileyen zamanında ve doğru şekilde müdahale edilmediğinde ölümcül seyreden klinik tablolardır. Altta yatan etiyolojik nedenlerin aydınlatılması hastalığın yönetiminde çok önemli olup, bir yandan etiyolojik araştırmalar devam ederken bir yandan da uygun olan tedavi modalitelerinin uygulanması esastır. Bu klinik tablolar klinisyenler tarafından daha fazla tanınmaya başlandıkça bilgi düzeyimiz ve tecrübelerimiz artacaktır.

KAYNAKLAR

Ferrara J. L. (1993). Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease. *Current opinion in immunology*, *5*(5), 794–799. https://doi.org/10.1016/0952-7915(93)90139-j

Wilde, M. I., & Goa, K. L. (1996). Muromonab CD3: a reappraisal of its pharmacology and use as prophylaxis of solid organ transplant rejection. *Drugs*, *51*(5), 865–894. https://doi.org/10.2165/00003495-199651050-00010

Fan, J. B., Li, Q. Y., Feng, X. F., Huang, S. Y., Wang, R., Liao, F. Y., Liu, D., Liu, W. Y., Sun, J. H., Zhang, H. C., Zhou, H. T., Jiang, J. X., Wang, Z., & Zeng, L. (2026). The "cytokine storm" in infection and sepsis: win the battle but lose the war. *Military Medical Research*, *12*(1), 95. https://doi.org/10.1186/s40779-025-00678-0

Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N., Jensen, M., Grupp, S. A., & Mackall, C. L. (2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, *124*(2), 188–195. https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729

Arvanitis, P., Tziotis, A., Papadimatos, S., & Farmakiotis, D. (2025). Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cytokine Release Syndrome in Patients with Cancer: Focus on Infectious Disease Considerations. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, *32*(4), 198. https://doi.org/10.3390/curroncol32040198

Gabriel, K., Heinzerling, L., von Baumgarten, L., Subklewe, M., & Kobold, S. (2026). The role of cytokines in cytokine release syndrome (CRS) after CAR T cell therapy. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*, *1873*(3), 120115. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2026.120115

Lee, D. W., Santomasso, B. D., Locke, F. L., Ghobadi, A., Turtle, C. J., Brudno, J. N., Maus, M. V., Park, J. H., Mead, E., Pavletic, S., Go, W. Y., Eldjerou, L., Gardner, R. A., Frey, N., Curran, K. J., Peggs, K., Pasquini, M., DiPersio, J. F., van den Brink, M. R. M., Komanduri, K. V., … Neelapu, S. S. (2019). ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, *25*(4), 625–638. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758

García Roche, A., Díaz Lagares, C., Élez, E., & Ferrer Roca, R. (2019). Cytokine release syndrome. Reviewing a new entity in the intensive care unit. *Medicina intensiva*, *43*(8), 480–488. https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.01.009

Kulkarni, H. S., & Kasi, P. M. (2012). Rituximab and cytokine release syndrome. *Case reports in oncology*, *5*(1), 134–141. https://doi.org/10.1159/000337577

Wang, J., Arora, K., & de Lima, M. (2026). Cytokine release syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide: current understanding and management. *Frontiers in immunology*, *17*, 1642583. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1642583

Imus, P. H., Blackford, A. L., Bettinotti, M., Luznik, L., Fuchs, E. J., Huff, C. A., Gladstone, D. E., Ambinder, R. F., Borrello, I. M., Fuchs, R. J., Swinnen, L. J., Wagner-Johnston, N., Gocke, C. B., Ali, S. A., Bolaños-Meade, F. J., Jones, R. J., & Dezern, A. E. (2019). Severe Cytokine Release Syndrome after Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, *25*(12), 2431–2437. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.027

Shapiro, R. M., Kim, H. T., Ansuinelli, M., Guleria, I., Cutler, C. S., Koreth, J., Gooptu, M., Antin, J. H., Kelkar, A., Ritz, J., Wu, C. J., Soiffer, R. J., Ho, V. T., Nikiforow, S., & Romee, R. (2023). Cytokine release syndrome in haploidentical stem cell transplant may impact T-cell recovery and relapse. *Blood advances*, *7*(15), 4080–4088. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023009657

McCurdy, S. R., & Luznik, L. (2023). Relapse after allogeneic transplantation with post-transplant cyclophosphamide: Shattering myths and evolving insight. *Blood reviews*, *62*, 101093. https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101093

Raj, R. V., Hamadani, M., Szabo, A., Pasquini, M. C., Shah, N. N., Drobyski, W. R., Shaw, B. E., Saber, W., Rizzo, J. D., Jerkins, J., Fenske, T. S., D'Souza, A., Dhakal, B., Zhang, C., Konings, S., Hari, P. N., & Chhabra, S. (2018). Peripheral Blood Grafts for T Cell-Replete Haploidentical Transplantation Increase the Incidence and Severity of Cytokine Release Syndrome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, *24*(8), 1664–1670. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.04.010

Bollard, C. M., & Heslop, H. E. (2016). T cells for viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Blood*, *127*(26), 3331–3340. https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-628982

Djassemi, N., Hanisch, B., Motta, C., Maghzian, N., Vatsayan, A., Durkee-Shock, J. R., & Keller, M. D. (2025). Harnessing virus-specific T cells: expanding therapeutic strategies across diverse populations. *Blood advances*, *9*(23), 5965–5975. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013727

Diorio, C., Shaw, P. A., Pequignot, E., Orlenko, A., Chen, F., Aplenc, R., Barrett, D. M., Bassiri, H., Behrens, E., DiNofia, A. M., Gonzalez, V., Koterba, N., Levine, B. L., Maude, S. L., Meyer, N. J., Moore, J. H., Paessler, M., Porter, D. L., Bush, J. L., Siegel, D. L., … Teachey, D. T. (2020). Diagnostic biomarkers to differentiate sepsis from cytokine release syndrome in

critically ill children. *Blood advances*, *4*(20), 5174–5183. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002592

Shimabukuro-Vornhagen, A., Gödel, P., Subklewe, M., Stemmler, H. J., Schlößer, H. A., Schlaak, M., Kochanek, M., Böll, B., & von Bergwelt-Baildon, M. S. (2018). Cytokine release syndrome. *Journal for immunotherapy of cancer*, *6*(1), 56. https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9

Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine Storm. *The New England journal of medicine*, *383*(23), 2255–2273. https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131

Shakoory, B., Geerlinks, A., Wilejto, M., Kernan, K., Hines, M., Romano, M., Piskin, D., Ravelli, A., Sinha, R., Aletaha, D., Allen, C., Bassiri, H., Behrens, E. M., Carcillo, J., Carl, L., Chatham, W., Cohen, J. I., Cron, R. Q., Drewniak, E., Grom, A. A., … HLH/MAS task force (2023). The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). *Annals of the rheumatic diseases*, *82*(10), 1271–1285. https://doi.org/10.1136/ard-2023-224123

Blatz AM, Randolph AG. Severe COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Children and Adolescents. *Crit Care Clin*. 2022;38(3):571-586. doi:10.1016/j.ccc.2022.01.005

Xu T, Zhang J, Hou X, et al. MIS-C pathogenesis: immune dysregulation & viral triggers. *Front Immunol*. 2025;16:1624963. Published 2025 Nov 26. doi:10.3389/fimmu.2025.1624963

Jone PN, Everitt MD. Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19 Infection. *Curr Treat Options Pediatr*. 2021;7(3):119-128. doi:10.1007/s40746-021-00224-9

Radia, T., Williams, N., Agrawal, P., Harman, K., Weale, J., Cook, J., & Gupta, A. (2021). Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatric respiratory reviews*, *38*, 51–57. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001

Romano, J., Wilsterman, E., Toal, M., & Joyce, C. (2023). Cytokine Release Syndrome in the Pediatric Population and Implications for Intensive Care Management. *Critical care clinics*, *39*(2), 277–285. https://doi.org/10.1016/j.ccc.2022.09.004

BÖLÜM 18

Erken KOAH ve Pre-KOAH
Hastalık Gelişmeden Önce Tanı ve Müdahale

Ahmet Akcan[1]

1

1. Neden hastalık gelişmeden önce düşünmeliyiz?

KOAH tanısı geleneksel olarak uygun klinik bağlamda bronkodilatör sonrası FEV_1/FVC oranının 0,70'in altında olmasıyla konur. Bununla birlikte bu eşik, hastalık biyolojisinin başlangıcını değil, spirometriyle saptanabilir kalıcı hava akımı obstrüksiyonunun ortaya çıktığı bir noktayı gösterir. Küçük hava yollarındaki yeniden yapılanma, mukus patolojisi, amfizem, gaz hapsi ve difüzyon bozukluğu standart spirometriden önce bulunabilir. Tütün maruziyetli ve korunmuş spirometrili bireylerin bir bölümünde belirgin semptom, egzersiz kısıtlılığı, BT anormalliği ve alevlenme benzeri olaylar görülmesi bu ayrımı klinik olarak anlamlı kılar [1-4].

Öte yandan KOAH'a giden tek yol erişkin yaşamda hızlanmış FEV_1 kaybı değildir. Uzunlamasına veriler, erişkinliğin başında düşük maksimal akciğer fonksiyonuna ulaşan kişilerin normal hızda kayıp yaşasalar bile ileri yaşta KOAH geliştirebildiğini göstermiştir [5]. Bu nedenle erken koruma; gebelik, çocukluk ve adölesan dönemindeki akciğer gelişimini, erken doğum ve düşük doğum ağırlığını, çocukluk çağı astımı ve enfeksiyonlarını, beslenmeyi, hava kirliliğini, biyokütle ve mesleki maruziyetleri de kapsayan yaşam boyu bir yaklaşım olmalıdır.

Klinik mesaj: "Normal spirometri" her zaman "normal akciğer" anlamına gelmez; ancak tek başına risk maruziyeti de pre-KOAH tanısı koydurmaz. Klinik bağlam ile objektif anormalliğin birlikte değerlendirilmesi gerekir.

2. Kavramlar ve sınırlar

2.1. Erken KOAH ve hafif KOAH aynı değildir

"Erken" terimi hastalık sürecinin zaman içindeki konumunu, "hafif" terimi ise belirli bir andaki fizyolojik şiddeti ifade eder. İleri yaştaki bir kişide yeni saptanan hafif obstrüksiyon biyolojik olarak geç evreli bir sürecin hafif fizyolojik görünümü olabilir. Buna karşılık genç bir erişkinde hızlı FEV_1 kaybı, erken amfizem veya küçük hava yolu bozukluğu henüz klasik KOAH kriterini karşılamasa da biyolojik olarak erken hastalığı temsil edebilir. Martinez ve arkadaşlarının araştırma amaçlı önerdiği operasyonel erken KOAH tanımı, 50 yaşın altındaki, en az 10 paket-yıl tütün maruziyeti bulunan bireylerde şu ölçütlerden en az birini içerir: FEV_1/FVC'nin normalin alt sınırının altında olması; BT'de amfizem, hava hapsi veya bronş duvar kalınlaşması; ya da yılda $\geq$60 mL FEV_1 kaybı [6]. Bu tanım araştırma için yararlı olmakla birlikte evrensel klinik tanı standardı değildir.

2.2. Pre-KOAH

GOLD 2026'ya göre pre-KOAH, herhangi bir yaşta, zorlu spirometride hava akımı obstrüksiyonu olmadan solunumsal semptom ve/veya saptanabilir yapısal ya da fonksiyonel anormallik bulunan bireyleri kapsar [1]. Fonksiyonel

göstergeler düşük-normal FEV_1, gaz hapsi, hiperinflasyon, azalmış DLCO, küçük hava yolu disfonksiyonu veya hızlanmış FEV_1 kaybı; yapısal göstergeler amfizem ve hava yolu anormallikleri olabilir. Kavram bir "kaçınılmaz KOAH öncülü" değildir. Bazı kişiler stabil kalır, bazıları geriler veya farklı bir tanı alır, bazıları ise kalıcı obstrüksiyona ilerler. 2026 ATS çalıştayı, araştırma amaçlı daha operasyonel bir çerçeve olarak >30 yaş, normal FEV_1/FVC, en az bir KOAH risk etkeni ve görüntüleme ve/veya fizyolojide en az bir anormallik önermiştir [7].

2.3. PRISm

PRISm, bronkodilatör sonrası FEV_1/FVC ≥0,70 iken FEV_1'in beklenenin <%80'i olmasıdır [1]. Bir hastalık adı değil, heterojen bir spirometrik örüntüdür. Obezite, düşük FVC, yetersiz inspirasyon/ekspirasyon, restriktif akciğer hastalığı, kalp yetersizliği, nöromüsküler hastalık ve erken obstrüktif süreçlerle ilişkili olabilir. Popülasyon çalışmalarında prevalansı yaklaşık %7-11'dir; zaman içinde normal spirometriye veya obstrüksiyona geçiş gösterebilir. GOLD, yaklaşık %20-30'unun izlemde obstrüktif spirometriye geçtiğini bildirir [1]. Bu nedenle PRISm saptandığında test kalitesi doğrulanmalı, tam akciğer volümleri ve klinik ayırıcı tanı düşünülmelidir.

Tablo 1. Erken hastalık spektrumunda temel kavramlar

Terim	Ayırt edici ölçüt	Klinik anlam
Hafif KOAH	Post-BD FEV_1/FVC <0,70; FEV_1 genellikle ≥%80 beklenen	Yerleşmiş obstrüksiyon vardır; "erken" olmak zorunda değildir.
Erken KOAH	Biyolojik/uzunlamasına erkenlik; tek evrensel klinik tanım yok	Araştırma şemsiyesi; yaş ve hastalık yörüngesi önemlidir.
Pre-KOAH	Obstrüksiyon yok; semptom ve/veya yapısal/fonksiyonel anormallik	Heterojen risk durumu ve mevcut hastalık yükü; ilerleme zorunlu değildir.
PRISm	Post-BD FEV_1/FVC ≥0,70 ve FEV_1 <%80 beklenen	Spirometrik örüntü; neden ve yörünge araştırılmalıdır.

3. Hastalık kökenleri ve biyolojik mekanizmalar

KOAH, gen-çevre-zaman etkileşiminin ürünüdür. SERPINA1 varyantları ve alfa-1 antitripsin eksikliği en iyi bilinen genetik örnektir; ancak çoğu kişide poligenik yatkınlık çevresel ve gelişimsel etkilerle birleşir. Akciğer fonksiyon yörüngesini belirleyen başlıca süreçler yetersiz akciğer büyümesi, düşük plato, erken plato ve hızlanmış kayıptır. Maternal sigara, prematürite, intrauterin büyüme geriliği, çocukluk çağı astımı, ağır alt solunum yolu enfeksiyonları, yoksulluk ve hava kirliliği maksimal erişkin akciğer fonksiyonunu sınırlayabilir [5,8].

Küçük iletici hava yolları, KOAH'ın erken patolojik merkezlerinden biridir. Lümen daralması ve kaybı, mukus tıkaçları, duvar kalınlaşması ve peribronşioler fibrozis periferik direnci artırır. Bu değişiklikler FEV_1/FVC oranı bozulmadan önce ekspiratuvar BT'de gaz hapsi, osilometride reaktans/direnç bozukluğu, azot yıkama testlerinde ventilasyon heterojenliği veya FEV_3/FVC gibi alternatif indekslerle ortaya çıkabilir. Amfizem ve pulmoner mikrovasküler hasar DLCO azalmasına yol açabilir. Bununla birlikte hiçbir tek biyobelirteç veya ileri fizyolojik test, rutin klinikte pre-KOAH'ın doğrulanmış tarama testi değildir [2,7,9].

4. Kim değerlendirilmelidir?

Asemptomatik erişkinlerin kitlesel olarak spirometriyle taranması önerilmez; USPSTF, morbidite veya mortalite yararı gösterilmediği için bu yaklaşım için D önerisi vermektedir [10]. Bu sonuç, semptomu olan veya çok yüksek risk taşıyan bireylerin değerlendirilmemesi anlamına gelmez. Uygun strateji "risk odaklı olgu bulma"dır.

Tablo 2. Risk odaklı olgu bulmayı tetikleyen durumlar

Risk alanı	Pratik sorgulama / bulgu
Semptom	Kronik öksürük, balgam, hışıltı, efor dispnesi, aktivite azaltma, tekrarlayan "bronşit" atakları
İnhalasyon maruziyeti	Sigara/puro/pipo, nargile, elektronik ürünler; pasif duman; biyokütle; işyeri tozu, dumanı ve kimyasalları; dış ortam kirliliği
Yaşamın erken dönemi	Prematürite, düşük doğum ağırlığı, çocukluk astımı, ağır/tekrarlayan enfeksiyon, tüberküloz sekeli
Aile/genetik	Erken yaşta amfizem veya KOAH, bilinen alfa-1 antitripsin eksikliği
Fırsat bulgusu	Akciğer kanseri tarama BT'sinde amfizem, hava yolu hastalığı veya gaz hapsi; PRISm; açıklanamayan düşük DLCO
Yörünge	Seri ölçümlerde beklenenden hızlı FEV_1 kaybı, tekrarlayan solunumsal olaylar, ilerleyen efor kısıtlılığı

5. Basamaklı tanısal yaklaşım

5.1. Birinci basamak: öykü, ölçekler ve fizik muayene

Maruziyet türü, yoğunluğu, süresi ve halen devam edip etmediği nicel olarak kaydedilmelidir. Paket-yıl yararlı fakat eksik bir ölçüdür; biyokütle ve mesleki maruziyetin yoğunluğu, havalandırma, kişisel koruyucu kullanımı ve eş maruziyetler ayrıca sorgulanır. CAT, mMRC dispne ölçeği ve kronik bronşit tanımı semptom yükünü standardize eder. Semptomatik tütün maruziyetli, korunmuş spirometrili bireylerde daha fazla alevlenme ve fonksiyonel kısıtlılık bildirilmiştir [3,11]. Fizik muayene erken evrede normal olabilir; alternatif tanı ve komorbidite bulguları açısından değerlidir.

5.2. Spirometri: giriş kapısı, tek başına son söz değil

Kalite güvenceli pre- ve post-bronkodilatör spirometri temel testtir. En az üç kabul edilebilir manevra hedeflenir; FEV_1, FVC ve FEV_1/FVC yaş, cinsiyet, boy ve uygun referans denklemine göre değerlendirilir. Sabit 0,70 eşiği ileri yaşta aşırı, gençlerde eksik tanıya yol açabileceğinden normalin alt sınırı (LLN) özellikle sınırda sonuçlarda birlikte yorumlanmalıdır. Tek ölçümde 0,70 çevresindeki oran doğrulanmalı; teknik yetersizlik, eksik inspirasyon ve kısa ekspirasyon dışlanmalıdır. Bronkodilatör yanıtı astım ile KOAH'ı tek başına ayırmaz.

5.3. İkinci basamak fizyoloji

Semptom ile spirometri uyumsuzsa, PRISm varsa veya yapısal hastalık düşünülüyorsa tam solunum fonksiyon testi yararlıdır. Pletismografi gaz hapsi ve hiperinflasyonu; DLCO amfizem, pulmoner vasküler hastalık ve aneminin etkisini; altı dakika yürüme testi ve kardiyopulmoner egzersiz testi efor kısıtlılığını tanımlar. Osilometri ve çoklu nefes yıkama küçük hava yolu disfonksiyonuna duyarlı olabilir; standardizasyon, erişilebilirlik ve prognostik eşikler nedeniyle bugün daha çok uzmanlık merkezi/araştırma araçlarıdır [7,9].

5.4. Görüntüleme

Toraks BT pre-KOAH için toplum tarama testi değildir. Klinik endikasyonla çekilmiş BT'de amfizem, bronş duvar kalınlaşması, bronşektazi, mukus tıkaçları ve ekspiryumda gaz hapsi raporlanmalıdır. Akciğer kanseri taraması kapsamında düşük doz BT çekilen uygun bireylerde bu bulgular fırsatçı olgu bulmayı sağlar; ancak bulgunun klinik önemini semptom, fizyoloji ve komorbiditelerle ilişkilendirmek gerekir. Tekrarlayan BT'nin radyasyon, insidental bulgu, maliyet ve aşırı tanı riski vardır. Rutin seri BT ile hastalık izlemi önerilemez.

5.5. Laboratuvar ve ayırıcı tanı

Tam kan sayımı (anemi, eozinofil), seçilmiş olguda alfa-1 antitripsin düzeyi/genotipi ve klinik olasılığa göre kalp değerlendirmesi yapılır. Kronik öksürük ve dispnenin astım, bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı, tüberküloz sekeli, kalp yetersizliği, iskemi, obezite, dekondisyon, uyku bozukluğu, gastroözofageal reflü, üst hava yolu hastalığı ve ilaç etkileriyle ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. "Pre-KOAH" etiketi alternatif tanı aramayı durdurmamalıdır.

Tanısal ilke: Pre-KOAH, dışlama kolaylığı sağlayan bir etiket değil; maruziyet + klinik bağlam + doğrulanmış objektif anormalliğin bütünleşik yorumudur.

6. Klinik karar algoritması

1. Tetikleyiciyi belirle: semptom, risk maruziyeti, tekrarlayan solunumsal olay, PRISm veya fırsatçı BT bulgusu.

2. Maruziyeti ve yaşam boyu riskleri nicelleştir; CAT/mMRC ile semptomu, komorbiditeleri ve alternatif tanıları kaydet.
3. Kalite kontrollü post-bronkodilatör spirometri yap. $FEV_1/FVC < 0,70$ ise uygun klinik bağlamda KOAH tanı ve yönetim yoluna geç; sınırda değeri doğrula.
4. Oran korunmuşsa sonucu sınıflandır: normal spirometri, PRISm veya sınırda/LLN altı örüntü. Test kalitesini yeniden denetle.
5. Kalıcı semptom, PRISm, düşük fonksiyon yörüngesi veya görüntüleme bulgusunda seçici ileri değerlendirme yap: akciğer volümleri, DLCO, egzersiz testi ve yalnız klinik endikasyon varsa BT.
6. Tedavi edilebilir özellikleri hedefle: tütün ve diğer maruziyetler, düşük fiziksel aktivite, obezite, astım, bronşektazi, kardiyak hastalık, uyku bozukluğu, aşı eksikliği.
7. Başlangıç referansı oluştur ve risk düzeyine göre izle; progresyon, yeni obstrüksiyon veya alternatif tanı bulgusunda yeniden sınıflandır.

7. Hastalık gelişmeden önce müdahale

7.1. Tütün ve nikotin maruziyetinin sonlandırılması

Sigaranın bırakılması, KOAH gelişimini ve ilerlemesini önlemeye yönelik en güçlü ve kanıtlı müdahaledir. Her görüşmede kullanım durumu kaydedilmeli, bırakma önerisi net biçimde verilmeli, motivasyonel destek davranışsal program ve uygun farmakoterapiyle birleştirilmelidir. Vareniklin, nikotin replasman tedavileri ve bupropion için kontrendikasyonlar ve bireysel tercihler değerlendirilir. Nargile ve elektronik ürünlerin zararsız olmadığı belirtilmeli; amaç tüm yanıcı tütün maruziyetini sona erdirmek ve mümkünse nikotin bağımlılığını tedavi etmektir. Pasif dumanın ev ve iş ortamından kaldırılması aynı planın parçasıdır. Lung Health Study, yoğun bırakma müdahalesinin hafif obstrüksiyonlu sigara içenlerde FEV_1 kaybını azalttığını ve uzun dönem mortalite yararı sağladığını göstermiştir [12,13].

7.2. Mesleki, biyokütle ve çevresel maruziyetler

Maruziyet kontrolü yalnız kişisel maske önerisine indirgenmemelidir. Kaynakta eliminasyon/ikame, mühendislik kontrolleri, yerel havalandırma, iş süreçlerinin düzenlenmesi ve uygun solunum koruyucu ekipman hiyerarşik olarak uygulanır. Ev içi biyokütle kullanımında temiz yakıt, baca ve etkin havalandırma; dış ortam kirliliğinin yüksek olduğu günlerde ağır açık hava egzersizinin zamanlanması ve korunma önerileri bağlama göre ele alınır. İş sağlığı birimiyle iletişim ve seri objektif ölçümler seçilmiş çalışanlarda önemlidir.

7.3. Fiziksel aktivite, egzersiz ve beslenme

Pre-KOAH için pulmoner rehabilitasyonun hastalık gelişimini önlediğini gösteren doğrudan kanıt sınırlıdır. Bununla birlikte sedanter yaşam, kas güçsüzlüğü, obezite veya düşük egzersiz kapasitesi varsa haftalık aerobik ve direnç egzersizi planı, kilo yönetimi ve yeterli protein/enerji alımı genel kardiyopulmoner sağlık için önerilir. Açıklanamayan efor dispnesinde egzersiz reçetesi öncesi kardiyak ve pulmoner nedenler değerlendirilmelidir.

7.4. Aşılama ve enfeksiyonlardan korunma

Aşılar yaş, komorbidite, ulusal takvim ve bireysel risk doğrultusunda güncellenmelidir. İnfluenza, COVID-19 ve pnömokok aşıları başta olmak üzere uygun erişkin bağışıklaması solunum yolu enfeksiyonu yükünü azaltmayı amaçlar. RSV aşısı için yaş ve risk temelli güncel ulusal/yerel öneriler izlenmelidir. El hijyeni, hasta temasında korunma ve erken tıbbi değerlendirme eğitimi desteklenir.

7.5. Farmakolojik tedavinin sınırları

Pre-KOAH için onaylanmış, KOAH'a ilerlemeyi önlediği kanıtlanmış inhaler tedavi yoktur. RETHINC çalışmasında en az 10 paket-yıl tütün maruziyeti, CAT ≥10 ve korunmuş spirometrisi olan kişilerde 12 haftalık indakaterol/glikopirolat, plaseboya kıyasla solunumsal sağlık durumunda anlamlı semptom iyileşmesi sağlamamıştır [14]. Bu bulgu, korunmuş spirometrili semptomatik kişide uzun etkili bronkodilatörlerin rutin ampirik kullanımını desteklemez. Astım, bronşektazi veya başka tanımlı bir endikasyon varsa o hastalığın kılavuzuna göre tedavi verilir. İnhale kortikosteroidin "pre-KOAH" etiketiyle ampirik kullanımı; pnömoni, kandidiyazis ve sistemik etkiler dahil zarar potansiyeli nedeniyle uygun değildir.

Kanıt özeti: Bugün için pre-KOAH'ta en güvenilir "hastalık değiştirici" strateji maruziyeti ortadan kaldırmaktır. İnhaler tedavi, yalnızca tanımlanmış eş hastalık veya başka kanıtlı endikasyon varsa kullanılmalıdır.

Tablo 3. Erken müdahalenin kanıt ve sınırları

Müdahale	Kime?	Kanıt / uygulama notu
Sigara bırakma	Tüm güncel kullanıcılar	En güçlü müdahale; davranışsal destek + uygun farmakoterapi.
Maruziyet kontrolü	Mesleki, biyokütle, pasif duman veya kirlilik riski	Kaynak kontrolü ve mühendislik önlemleri kişisel korumadan önce gelir.
Egzersiz / kilo yönetimi	Sedanterlik, obezite, düşük kapasite	Genel sağlık ve semptom için; KOAH'a ilerlemeyi önleme kanıtı doğrudan değildir.
Aşılama	Yaş/risk ve ulusal takvime uygun birey	Enfeksiyon yükünü azaltma; öneriler güncellenerek uygulanmalı.

Müdahale	Kime?	Kanıt / uygulama notu
Uzun etkili bronkodilatör	Pre-KOAH için rutin değil	RETHINC, semptomatik tütün maruziyetli korunmuş spirometride yarar göstermedi.
İnhale kortikosteroid	Pre-KOAH için rutin değil	Yalnız başka kanıtlı endikasyon (örn. astım) varsa.
Seri toraks BT	Rutin değil	Yalnız yeni klinik endikasyon; radyasyon ve insidental bulgu riski.

8. İzlem ve yeniden sınıflandırma

İzlem için evrensel, kanıtlanmış tek aralık yoktur. Plan başlangıç riski, devam eden maruziyet, semptom yükü, PRISm, düşük DLCO, BT anormalliği, önceki alevlenme benzeri olaylar ve ölçülen fonksiyon yörüngesine göre belirlenmelidir. Yüksek riskli veya semptomu değişen bireyde daha erken; stabil düşük riskli bireyde daha seyrek değerlendirme uygundur. Pratikte 6-12 ayda klinik kontrol ve yaklaşık yıllık spirometri yüksek riskli olgular için düşünülebilir; bu aralık bir kılavuz zorunluluğu değil, bireyselleştirilmiş klinik karardır.

- Maruziyet durumu ve bırakma girişimleri; mesleki kontrol önlemleri.
- CAT/mMRC, aktivite düzeyi, kronik bronşit, yeni hışıltı ve gece semptomları.
- Antibiyotik, steroid, acil başvuru veya yatış gerektiren solunumsal olaylar.
- Spirometri kalitesi ve seri FEV_1/FVC ile FEV_1 değişimi; ölçüm değişkenliği gözetilerek yörünge.
- Kilo, komorbidite, aşı durumu ve alternatif tanı işaretleri.
- Yeni alarm bulguları: hemoptizi, açıklanamayan kilo kaybı, istirahat hipoksemisi, hızlı fonksiyon kaybı.

Yeni post-bronkodilatör obstrüksiyon saptanırsa KOAH tanısı uygun klinik bağlam ve doğrulama ile konur. PRISm normalleşebilir, kalıcı olabilir veya obstrüksiyona dönüşebilir; bu nedenle etiket statik kabul edilmemelidir. Tek başına mililitre/yıl FEV_1 değişimi, özellikle kısa aralıkta biyolojik ve teknik değişkenlikten etkilenir; seri ölçümlerin aynı kalite standardında yapılması gerekir.

9. Özel fenotipler ve klinik senaryolar

9.1. Semptomatik tütün maruziyetli, normal spirometrili birey

Bu grup homojen değildir. Kronik bronşit, astım, üst hava yolu hastalığı, reflü, obezite/dekondisyon ve kardiyak hastalık araştırılmalıdır. Semptomlar klinik olarak gerçektir ve alevlenme benzeri olay riski artabilir [3,11]; buna rağmen

rutin LABA/LAMA başlanması desteklenmez [14]. Maruziyet sonlandırma, alternatif tanı ve hedeflenebilir özellikler ön plandadır.

9.2. BT'de amfizem, spirometri korunmuş

Amfizemin dağılımı, niceliği ve klinik bağlamı değerlendirilir; sigara ve alfa-1 antitripsin eksikliği başta olmak üzere nedenler araştırılır. DLCO ve egzersiz oksijenasyonu yararlı olabilir. BT bulgusu KOAH tanısı için spirometrik kriterin yerini almaz, fakat yapısal pre-KOAH fenotipini ve bağımsız risk yükünü gösterebilir. Rutin inhaler yerine maruziyet kontrolü ve bireysel izlem gerekir.

9.3. PRISm ve obezite

Düşük FVC obezite ve submaksimal manevrayla ilişkili olabilir. Spirometri tekrarlanmalı; klinik şüphede TLC ile gerçek restriksiyon doğrulanmalı, kalp yetersizliği ve uyku apnesi değerlendirilmelidir. PRISm'in doğrudan "erken obstrüksiyon" olarak yorumlanması hatalıdır.

9.4. Genç erişkinde düşük akciğer fonksiyonu

Referans aralıkta olsa bile kişisel yörünge düşük olabilir. Çocukluk astımı, prematürite, enfeksiyonlar, aile öyküsü ve aktif maruziyet sorgulanır. Amaç, erişkinlik boyunca kalan akciğer fonksiyon rezervini korumak, zararlı maruziyetleri erkenden sonlandırmak ve gereksiz hastalık etiketinden kaçınmaktır.

10. Uygulamadaki tuzaklar

- Pre-KOAH'ı kaçınılmaz progresyon olarak sunmak ve hastada geri döndürülemez hastalık algısı oluşturmak.
- Tek, kalitesiz veya bronkodilatör öncesi spirometriyle karar vermek.
- Sabit 0,70 eşiğini yaş ve LLN bağlamından bağımsız yorumlamak.
- PRISm'i doğrudan KOAH kabul etmek; restriksiyon, obezite, kalp hastalığı veya teknik nedeni araştırmamak.
- Semptomu "normal spirometri" nedeniyle önemsizleştirmek ya da tersine semptomu doğrudan KOAH'a atfetmek.
- BT'yi tarama ve seri izlem aracı yapmak; insidental bulgu ve radyasyon zararını küçümsemek.
- Kanıt olmadan LABA/LAMA veya inhale kortikosteroid başlamak.
- Sigara bırakma müdahalesini kısa bir öğütle sınırlamak; bağımlılığı kronik, tedavi edilebilir bir durum olarak ele almamak.

11. Kanıt boşlukları ve araştırma gündemi

Pre-KOAH alanının önündeki temel sorun, heterojen biyolojik süreçlerin tek bir şemsiye altında toplanmasıdır. Yakın tarihli sistematik derleme, erken KOAH için kullanılan tanımların belirgin biçimde değişken olduğunu ve klinikte daha özgül terimlerin tercih edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır [15]. Gelecekteki çalışmalar yalnız FEV_1/FVC ile değil; yaşam boyu yörünge, semptom, BT, küçük hava yolu fizyolojisi ve moleküler sonlanımları birlikte kullanmalıdır.

- Progresyonu güvenilir biçimde öngören, dış kohortlarda doğrulanmış çoklu risk modelleri.
- Yaş, cinsiyet ve farklı maruziyetleri kapsayan standardize pre-KOAH alt fenotipleri.
- Maruziyet sonlandırma dışındaki müdahalelerin uzun dönem hastalık modifikasyonu etkisi.
- Akciğer kanseri tarama BT'sindeki amfizem/hava yolu bulgularının raporlama ve sevk standardı.
- Osilometri, çoklu nefes yıkama, fonksiyonel küçük hava yolu görüntüleme ve biyobelirteçlerin klinik eşikleri.
- Hasta tarafından bildirilen sonuçlar, alevlenme benzeri olaylar ve yaşam kalitesini içeren anlamlı sonlanımlar.

12. Sonuç

KOAH'ın spirometrik tanı eşiğinden önce başlayan bir hastalık süreci olduğu açıktır; ancak bu bilgi, her riskli bireyin hastalaştırılması anlamına gelmez. Klinik olarak dengeli yaklaşım üç ilkeye dayanır: doğru kavramsallaştırma, seçici ve kaliteli ölçüm, kanıtla orantılı müdahale. Pre-KOAH; semptom, fizyoloji ve yapısal hasarı görünür kılan yararlı bir çerçevedir. PRISm ise neden ve yörünge gerektiren bir spirometrik örüntüdür. Rutin toplum taraması ve ampirik inhaler tedavi yerine, risk odaklı olgu bulma; tütün, mesleki ve çevresel maruziyetlerin sonlandırılması; alternatif tanı ve komorbiditelerin tedavisi; bireyselleştirilmiş uzunlamasına izlem uygulanmalıdır. Erken tanının gerçek değeri, yalnız daha erken bir etiket koymakta değil, geri döndürülebilir riskleri hastalık rezervi kaybolmadan değiştirebilmekte yatar.

Klinik uygulama için 10 kısa mesaj

1. Erken KOAH, hafif KOAH değildir.
2. Pre-KOAH'ta obstrüksiyon yoktur; semptom ve/veya objektif anormallik vardır.
3. PRISm bir hastalık adı değil, heterojen bir spirometri örüntüsüdür.

4. Normal spirometri, yapısal veya küçük hava yolu hastalığını dışlamaz.
5. Asemptomatik toplumda rutin KOAH taraması önerilmez; risk odaklı olgu bulma yapılır.
6. Post-bronkodilatör, kalite kontrollü spirometri tanısal giriş kapısıdır.
7. BT seçici ve klinik endikasyonla kullanılmalı; seri izlem testi yapılmamalıdır.
8. Sigara ve zararlı maruziyetlerin sonlandırılması en güçlü erken müdahaledir.
9. Korunmuş spirometrili semptomatik tütün maruziyetinde rutin LABA/LAMA yararı gösterilmemiştir.
10. İzlem statik etikete değil, semptom, objektif bulgu ve akciğer fonksiyon yörüngesine dayanır.

Kaynaklar

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2026 Report. GOLD; 2026.

2. Han MK, Agusti A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to pre-COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(4):414-423. doi:10.1164/rccm.202008-3328PP.

3. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. N Engl J Med. 2016;374:1811-1821. doi:10.1056/NEJMoa1505971.

4. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. JAMA Intern Med. 2015;175(9):1539-1549. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2735.

5. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2015;373:111-122. doi:10.1056/NEJMoa1411532.

6. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(12):1540-1551. doi:10.1164/rccm.201710-2028PP.

7. Putcha N, Bhatt SP, Bon J, et al. Disease modification and progression in pre-chronic obstructive pulmonary disease: an official American Thoracic Society workshop report. Ann Am Thorac Soc. 2026;23(5):667-688. doi:10.1093/annalsats/aaoag034.

8. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. N Engl J Med. 2016;374:1842-1852. doi:10.1056/NEJMoa1513737.

9. Siafakas N, Bizymi N, Mathioudakis AG, Corlateanu A. EARLY versus MILD chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med. 2018;140:127-131. doi:10.1016/j.rmed.2018.06.007.

10. US Preventive Services Task Force. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: reaffirmation recommendation statement. JAMA. 2022;327(18):1806-1811. doi:10.1001/jama.2022.5692.

11. Kronmal RA, Allen NB, Gassett AJ, et al. Longitudinal follow-up of participants with tobacco exposure and preserved spirometry. JAMA. 2023;329(24):2121-2131. doi:10.1001/jama.2023.10219.

12. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. JAMA. 1994;272(19):1497-1505.

13. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med. 2005;142(4):233-239. doi:10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005.

14. Han MK, Ye W, Wang D, et al. Bronchodilators in tobacco-exposed persons with symptoms and preserved lung function. N Engl J Med. 2022;387:1173-1184. doi:10.1056/NEJMoa2204752.

15. Watson A, Davidson R, Kon FC, et al. Definitions of early COPD and predictors for disease progression: a systematic review. Eur Respir Rev. 2026;35(179):250182. doi:10.1183/16000617.0182-2025.

16. Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. Lancet Respir Med. 2017;5(12):935-945.

17. Young KA, Strand M, Ragland MF, et al. Pulmonary subtypes exhibit differential GOLD spirometry stage progression: the COPDGene study. Chronic Obstr Pulm Dis. 2019;6(5):414-429.

18. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPDGene. Respir Res. 2014;15:89. doi:10.1186/s12931-014-0089-y.

19. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. N Engl J Med. 2011;364:897-906.

20. Labaki WW, Han MK. Improving detection of early chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc. 2018;15(Suppl 4):S243-S248.

21. Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2019;381:1257-1266.

22. Cosio BG, Pascual-Guardia S, Borras-Santos A, et al. Phenotypic characterisation of early COPD: a prospective case-control study. ERJ Open Res. 2020;6:00047-2020.

23. Criner GJ, Han MK. COPD care in the 21st century: a public health priority. Respir Care. 2018;63(5):591-600.

24. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Prevalence, characteristics, and prognosis of early chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(6):671-680.

25. Bhatt SP, Soler X, Wang X, et al. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(2):178-184.

26. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined impact of smoking and early-life exposures on adult lung function trajectories. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(8):1021-1030.

27. Mannino DM, Diaz-Guzman E. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds identifies patients at increased risk of mortality. Chest. 2012;141(1):73-80.

28. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update: an official ATS/ERS technical statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(8):e70-e88.

29. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J. 2022;60(1):2101499.

30. Diab N, Gershon AS, Sin DD, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(9):1130-1139.

BÖLÜM 19

Kompozit Greftler: Temel Prensipler, Sağkalım Mekanizmaları ve Klinik Uygulamalar

Kutay Durukan[1]

[1] Dr., FEBOPRAS, İzmir Şehir Hastanesi, ORCİD: 0000-0002-1709-8652

GİRİŞ

Konjenital anomaliler ya da sonradan gelişen çeşitli nedenlere bağlı fiziksel kusur ve deformitelerin normal yapı ve fonksiyona mümkün olduğunca yeniden kavuşturulması, plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahinin temel amaçları arasında yer almaktadır. Bu hedef doğrultusunda çok sayıda rekonstrüksiyon yöntemi kullanılabilmekte olup, kompozit greftler bu seçeneklerden birini oluşturmaktadır(1).

Kompozit greftlerin özelliklerinin daha iyi anlaşılabilmesi için öncelikle greft kavramının tanımlanması gerekir. Greft; aynı canlıda veya farklı canlılar arasında, bir dokunun kendisine ait kan dolaşımı olmaksızın vücudun bir bölgesinden başka bir bölgesine aktarılmasıdır. Aktarılan doku, alıcı sahada gelişen neovaskülarizasyon sayesinde canlılığını sürdürür(2).

Greftler, lokal fleplerin rekonstrüksiyon amacıyla kullanılamadığı defektlerde önemli bir alternatif oluşturur. Benzer şekilde, daha ileri rekonstrüktif basamakların uygun olmadığı hasta gruplarında da tercih edilebilir. Tam kalınlıkta deri greftleri, kısmi kalınlıktaki greftlerle karşılaştırıldığında alıcı saha derisiyle genellikle daha iyi renk ve doku uyumu sağlarken; kısmi kalınlıktaki greftler daha düşük metabolik gereksinimleri nedeniyle daha yüksek sağkalım oranlarına sahiptir(3).

Greftler deri, kıkırdak veya kemik gibi tek bir doku tipinden oluşabileceği gibi birden fazla doku komponentini birlikte de içerebilir. Birden fazla dokunun birlikte aktarıldığı greftler "kompozit greft" olarak tanımlanır. Kompozit greftler, renk ve doku uyumu açısından deri greftlerine göre daha avantajlı sonuçlar sağlayabilir. Ayrıca iki veya daha fazla doku tipinin eş zamanlı aktarılmasına olanak sağlamaları nedeniyle skar kontraktürü daha az görülmektedir(1).

Burun defektlerinin rekonstrüksiyonunda lokal flepler, kompozit greftler ve kulaktan hazırlanan serbest flepler dahil olmak üzere çok sayıda yöntem tanımlanmıştır (4–17).

Bu bölümün temel konusunu oluşturan kompozit greftler; özellikle nazal alar kanat, dış kulak heliksi ve parmak ucu defektleri olmak üzere kompozit yumuşak doku onarımı gerektiren defektlerin rekonstrüksiyonunda 100 yılı aşkın süredir kullanılan bir seçenektir.

Günümüzde travma veya tümör rezeksiyonu sonrasında gelişen nazal alar kanat defektlerinin onarımında, özellikle kondrokütanöz kompozit greftler önemli rekonstrüksiyon seçenekleri arasında yer almaktadır.

Bu tür defektlerde kompozit greftlerin tercih edilmesinin başlıca nedenleri şunlardır:

- 3 boyutlu olması;

- Barındırdığı kıkırdak komponent sayesinde alıcı sahada iskelet desteği sağlayabilmesi;
- Alıcı saha ile renk ve şekil uyumluluğu sağlaması;
- Düşük donör saha morbiditesine sahip olmasıdır(18).

Bu özellikler, kompozit greftlerin üç boyutlu defektlerde hem yapısal hem de estetik gereksinimleri aynı anda karşılayabilmesine olanak tanımaktadır(18).

Avülse dokuların kompozit greft şeklinde alıcı sahaya inset edilerek başarılı sonuçların elde edildiğini bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, kompozit greftlerin klinik kullanımının tarihsel gelişiminde özellikle 1887 yılında König tarafından deri ve yağ dokusunu içeren kompozit greft uygulamasının tanımlanması önem taşımaktadır(19–21).

Kompozit greft uygulamalarındaki en önemli kısıtlayıcı faktörlerden biri alıcı sahadaki defektin boyutudur. Defekt çapı arttıkça greft sağkalım oranı belirgin şekilde azalmaktadır. Her ne kadar 1,5 cm'den büyük greftlerle başarılı sonuçlar bildirilmiş olsa da en yüksek sağkalım oranlarının 0,75–1,5 cm arasındaki çaplarda elde edildiği raporlanmıştır(1,22).

Kompozit greftlerde gözlenen düşük sağkalım oranlarının temel nedenlerinden birinin sınırlı revaskülarizasyon olduğu gösterilmiştir(23–25).

Bu sınırlılığın aşılması ve greft sağkalımının artırılması amacıyla çok sayıda deneysel yaklaşım araştırılmıştır. Bu kapsamda antioksidan ve yara iyileşmesini destekleyici özellikleri bulunan deferoksamin(26–28), doku oksijenasyonunu artıran hiperbarik oksijen tedavisi(29–32), dimetilüre, indometazin ve melatonin gibi ajanlar(33), lokal trombositten zengin plazma uygulamaları(34), greft insetinden sonra alıcı sahaya soğuk uygulanması(23), sistemik perioperatif kortikosteroid tedavisi(35–37), insan kökenli kök hücre uygulamaları(38) ve kompozit greft üzerinde dermal pedikül oluşturulması gibi teknik modifikasyonların(39) greft sağkalımı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Bu yaklaşımlara ek olarak, kondrokütanöz kompozit greft sağkalımının artırılmasında kök hücrelerin ve ghrelinin potansiyel etkileri de önem taşımaktadır. Ghrelin, en iyi bilinen üretim yeri olan midenin yanı sıra epidermal hücreler, lenfositler ve makrofajlar dahil olmak üzere farklı hücrelerde de sentezlenmektedir. Leptin ile biyolojik ilişkisi bulunan bu hormonun inflamatuvar süreçler, yara iyileşmesi ve anjiyogenez üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir(40–42).

Ghrelinin deneysel modellerde farklı inflamatuvar ve doku hasarı süreçleri üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Sıçanlarda üreteral obstrüksiyona bağlı renal fibrozise karşı(43), farelerde lipopolisakkarit ile oluşturulan nonalkolik steatohepatite (44) ve psoriazis benzeri deri inflamasyonuna karşı (40), ayrıca alveolar makrofajlar üzerindeki etkileri aracılığıyla sepsise bağlı akut solunum

sıkıntısı sendromuna karşı (45) koruyucu etkilerini bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Tek bir doku komponentinden oluşan greftlerin aksine kompozit greftler, yalnızca plazma imbibisyonu ile yeterli biçimde beslenemeyecek kadar büyük bir doku kütlesi içermektedir. Bu özellik ile düşük greft sağkalım oranları arasında yakın ilişki bulunduğu konusunda literatürde genel bir görüş birliği mevcuttur(55).

Bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde, kondrokütanöz kompozit greftlerde sağkalımı artırabilecek yeni yaklaşımların tanımlanması önem taşımaktadır. Kök hücre ve ghrelin uygulamalarının değerlendirilmesi, bir yandan kompozit greft sağkalımının artırılmasına yönelik yeni seçeneklerin ortaya konmasına, diğer yandan ghrelinin doku iyileşmesi üzerindeki etkilerine ilişkin literatürün genişletilmesine katkı sağlayabilir.

GENEL BİLGİLER

Greftler

Deri greftleri ve kompozit greftler, özellikle yüz bölgesindeki defektlerin rekonstrüksiyonunda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Lokal fleplerin kullanılamadığı defektlerde veya daha ileri rekonstrüktif seçeneklerin uygun olmadığı hastalarda önemli alternatifler oluştururlar. Bununla birlikte, diğer tüm cerrahi girişimlerde olduğu gibi greft uygulamalarında da uygun hasta seçimi, ayrıntılı cerrahi planlama ve hastanın işlem hakkında kapsamlı biçimde bilgilendirilmesi başarılı bir sonuç açısından temel öneme sahiptir.

Deri greftleri

Prensipler

Deri greftleri epidermisin tamamını ve değişen miktarlarda dermis tabakasını içerir. Sınıflandırma, greft içerisinde bulunan dermis miktarına göre yapılır. Kısmi kalınlıkta deri greftleri epidermis ile değişken miktarda dermis içerirken, tam kalınlıkta deri greftlerinde dermisin tamamı greft içerisinde yer alır(46).

Deri kalınlığı yaş, cinsiyet ve anatomik bölgeye göre değişiklik gösterir. Yenidoğan derisi erişkin derisinden yaklaşık 3,5 kat daha ince olup yaklaşık beş yaşında erişkin kalınlığına yaklaşır. Kadınlarda deri genel olarak erkeklere göre daha incedir. Anatomik dağılım açısından en ince deri göz kapaklarında, en kalın deri ise avuç içleri ve ayak tabanlarında bulunur(47).

Deri greftleri, donör sahadaki vasküler bağlantılarından tamamen ayrılarak kendilerine ait dolaşım kaynakları olmaksızın alıcı sahaya aktarılır. Greftin yaşamını sürdürebilmesi alıcı sahadan gelişecek revaskülarizasyona bağlı olduğundan, greft rekonstrüksiyonunda optimal sonuç için hem greftin hem de alıcı sahanın yapısal ve boyutsal özelliklerinin uygun olması gerekir.

Greftin alıcı sahaya adaptasyonu ve dolaşımının yeniden oluşması üç temel evrede gerçekleşir:

Bu süreç; besin maddelerinin plazmadan difüzyon yoluyla greft tarafından alındığı plazma imbibisyonu (0–48 saat), alıcı sahadaki damar tomurcukları ile greftin mevcut kapiller ağı arasında anastomozların gelişmesi (>24–48 saat) ve yeni vasküler ağların oluştuğu neovaskülarizasyon (>72 saat) basamaklarından oluşur(48).

Kullanım alanları

Yüz defektlerinin rekonstrüksiyonunda deri greftleri, lokal fleplere kıyasla renk ve doku uyumu açısından daha sınırlı sonuçlar verebilir. Özellikle kısmi kalınlıkta deri greftleri çevre dokuya göre daha atrofik ve parlak bir görünüm oluşturabilir. Travma veya yara yeri enfeksiyonu varlığında retraksiyon ve buna bağlı kontraktür gelişme olasılığı da daha yüksektir [4]. Tam kalınlıkta deri greftleri daha iyi renk ve doku uyumu sağlar ve lokal travmaya daha dayanıklıdır; ancak metabolik gereksinimlerinin daha yüksek olması nedeniyle kısmi veya tam greft kaybı oranları daha yüksektir(49).

Greft ile rekonstrüksiyonun öncelikli olarak düşünülebileceği durumlar şunlardır:

Greftin alıcı sahaya adaptasyonu ve beslenmesini sağlayacak dolaşım kaynağının oluşması sürecinde gözlenen 3 temel aşama vardır:

(1) besin maddelerinin diffüzyon yoluyla plazmadan emildiği “plazma imbibisyonu” (0-48 saat);

(2) alıcı sahada yer alan damar tomurcuklarının greftte var olan kapiller ağ ile anostomozlar kurması (> 24-48 saat); ve

Bu endikasyonlar; geniş yüzey alanına sahip ancak ince doku ile onarılabilecek defektleri, lokal fleplerin kullanılamadığı durumları ve hastanın daha ileri rekonstrüktif basamakları kabul etmediği durumları kapsamaktadır (49).

Kompozit Greftler

Prensipler

Kompozit greftler çoğunlukla deri, kıkırdak ve diğer dokuların iki veya daha fazlasını birlikte içerir. Bu doku komponentleri sayesinde yalnızca cilt defektinin örtülmesini değil, aynı zamanda yumuşak dokunun yapısal olarak desteklenmesini de sağlayabilirler. Bununla birlikte metabolik gereksinimlerinin daha yüksek olması, deri greftlerine kıyasla greft kaybı oranlarının artmasına neden olmaktadır(50).

Greftin alıcı sahadan mümkün olan en iyi şekilde beslenebilmesi için alıcı zeminle temas eden yüzeyinin 5 mm'den küçük olmaması ve greft boyutunun 1 cm'yi aşmaması önerilmektedir(46).

Kompozit greftlerin revaskülarizasyon süreci genel olarak deri greftlerindeki mekanizmalara benzer; ancak yeni gelişen vasküler ağ kıkırdak doku içerisine invazyon göstermez. Bu nedenle greft sağkalımı, revaskülarize olabilen doku komponentlerinin yeterli vasküler destek kazanmasına büyük ölçüde bağlıdır. Uygun cerrahi planlama ve titiz cerrahi teknik bu süreçte temel belirleyicilerdir.

Başarılı sonuç açısından hasta seçimi de önemlidir. Hasta seçiminde dikkate alınması önerilen özellikler şunlardır: olarak sıralanabilmektedir(49).

Kompozit greft uygulaması için hastanın 65 yaşından genç olması, tütün ürünü kullanmaması ve revaskülarizasyon ile yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilecek sistemik bir hastalığının bulunmaması önerilmektedir(46).

Kullanım alanları

Kompozit greftler, iyi renk ve doku uyumu sağlamalarının yanı sıra belirli ölçüde şekillendirme ve yapısal destek gerektiren küçük defektlerin onarımında da kullanılabilir. Greft revaskülarizasyonunun ve sağkalımının artırılması amacıyla rekonstrüksiyon deri flepleriyle kombine edilebilir(51).

Deri ve kıkırdak komponentlerini birlikte içeren kondrokütanöz kompozit greftlerde deri/kıkırdak oranının artırılması, greftin tam kalınlıkta deri greftine benzer davranmasına katkı sağlayabilir. Bu yaklaşım greft sağkalımını artırmanın yanı sıra daha büyük boyutlu greftlerin kullanılabilmesine de olanak tanır(46).

Kompozit greftler en sık göz kapağı, kulak kepçesi, burun alar kanadı ve kolumelladaki küçük, tam veya kısmi kalınlıktaki defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır (3).

Teknik

- Kompozit greftin alınması ve hazırlanması teknik olarak karmaşık bir işlem olmamakla birlikte başarılı bir rekonstrüksiyon için ayrıntılı planlama gereklidir. Planlama sırasında özellikle greftlerin belirgin kontraksiyon eğilimi göz önünde bulundurulmalıdır. Bu özellik dikkate alınmadığında hedeflenen estetik ve fonksiyonel sonuca ulaşmak güçleşebilir. Bu nedenle greft, beklenen kontraksiyonu kompanze edecek biçimde defektten daha büyük planlanmalıdır(3).
- Rekonstrüksiyonun ilk basamağı, defektin uygun şekilde hazırlanması ve alıcı sahanın yeterli vaskülarizasyonunun sağlanmasıdır. Baker bu amaçla yaranın başlangıçta sekonder

iyileşmeye bırakılmasını, ardından ikinci aşamada aralıklı de-epitelizasyon uygulanarak alıcı sahanın hazırlanmasını önermektedir(46).

- Donör saha belirlendikten sonra greft, beklenen kontraksiyon miktarı dikkate alınarak defektten daha büyük boyutta tasarlanır. Eksizyon sonrasında uygun hemostaz sağlanır ve donör saha anatomik katmanlara uygun biçimde kapatılır. Greft defekte göre şekillendirilerek inset için hazırlanır. Alıcı sahada hemostaz sağlanırken doku koterizasyonunun mümkün olduğunca sınırlı tutulması önemlidir. Ayrıca greft üzerindeki gerginlik ve doku stresini azaltmak amacıyla inset sırasında mümkün olan en az sayıda ve en ince sütürlerin kullanılması önerilmektedir(46).

İnset sonrasında greft aralıklı olarak atravmatik biçimde temizlenmeli ve antibiyotikli merhem kullanılarak nemli tutulmalıdır. Sorunsuz iyileşen greftlerde, ilk ameliyattan yaklaşık sekiz ila on iki hafta sonra şekillendirme veya dermabrazyon gibi küçük revizyonlar uygulanabilir.

Kompozit Greftlerin Sağ Kalım Mekanizması

Kompozit greftin donör sahadan ayrılmasından revaskülarizasyonun tamamlanmasına kadar geçen dönemde çevre dokudan beslenmesi sınırlıdır. Greftin beslenmesinin üç temel mekanizma aracılığıyla gerçekleştiği kabul edilmektedir:

Bu mekanizmalar plazma imbibisyonu, alıcı saha ile greftin vasküler sistemleri arasında gelişen anastomozlar ve alıcı sahadaki kapillerlerin greft içerisine penetrasyonudur(52–56).

Goldman tarafından tanımlandığı üzere plazma imbibisyonu, deri greftlerinin erken dönem beslenmesinde önemli bir mekanizmadır. Bununla birlikte kompozit greftlerin yalnızca plazma imbibisyonu ile tümüyle beslenemeyecek kadar büyük bir doku kütlesi içerdiği konusunda literatürde görüş birliği bulunmaktadır(55).

Buna karşın kompozit greft içerisinde yer alan ve özellikle kıkırdak ile fasya gibi düşük metabolik gereksinime sahip doku komponentlerinin erken dönem beslenmesi plazma imbibisyonu yoluyla sağlanabilir.

Davis ve Traut (57), 1925 yılında köpeklerde gerçekleştirdikleri çalışmada deri grefti ile alıcı bölgedeki damarlar arasında gelişen anastomozları mikroskobik olarak göstermiştir. McLaughlin (56) ise 1955 yılında burun alar kanat defektlerinde kompozit greft kullanımına ilişkin bir hasta serisi yayımlamıştır. Greftin yaklaşık altı saat boyunca “ölü beyaz” görünümde olmasını takiben pembe renk kazanmasını gözlemleyen McLaughlin, bu

değişikliği alıcı saha ile greft arasında erken dönemde gelişen anastomozların greft beslenmesine katkısının bir göstergesi olarak değerlendirmiştir.

Ballantyne ve Converse(54), histolojik ve stereomikroskobik incelemelerinde civciv embriyosu damarları ile tavşan kulağından alınan kompozit greft damarları arasında anastomozların geliştiğini göstermiştir. Çalışmanın ilerleyen dönemlerinde greft damarlarında belirgin dejenerasyon saptanması, greftin kalıcı beslenmesinin esas olarak alıcı saha damarlarının greft içerisine penetrasyonuna bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Converse ve Ballantyne (58), difosfopiridin nükleotid dehidrojenaz aktivitesine dayanan canlılık çalışmalarında da deri grefti damarlarında belirgin dejenerasyon ile alıcı saha damarlarının greft içerisine penetrasyonunu göstermiştir. Alıcı saha damarlarının 24 saat sonra deri grefti dermisine ulaştığı, üçüncü veya dördüncü günde ise greftin alıcı saha damarları tarafından revaskülarize edildiği bildirilmiştir.

Kompozit Greftler ile İlgili Deneysel Çalışmalar

DeHaan ve Stark (59), 1961 yılında Yeni Zelanda beyaz tavşanlarında histamin iyontoforezinin kullanıldığı deneysel bir modelde kompozit greft sağkalımını değerlendirmiştir. Greft insetinden bir hafta önce alıcı sahanın hazırlandığı olgularda, kas ve deri komponentlerinden oluşan kompozit greftlerin sağkalımının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

MacCollum ve Grabb(60), 1977 yılında deri ve kıkırdak içeren kondrokütanöz kompozit greftlerde alıcı sahanın önceden hazırlanmasının etkisini araştırmıştır. Rhesus maymunu modelinde gerçekleştirilen çalışmada, alıcı sahanın greft uygulamasından 10 gün önce hazırlanması durumunda kulak heliksinden alınan kondrokütanöz kompozit greftlerde %88 sağkalım elde edilirken, önceden hazırlanmamış alıcı sahalarda bu oran %22 olarak bildirilmiştir.

Perioperatif sistemik steroid uygulamasının etkisi domuz (61) ve tavşan (62) modellerinde de araştırılmış; bu çalışmalar sonucunda sistemik steroid tedavisinin kompozit greft sağkalımında anlamlı iyileşme sağlayabileceği bildirilmiştir.

Hartman ve Goode (37), 1987 yılında tavşan kulağı modelinde sistemik metilprednizolonun kompozit greft sağkalımına etkisini değerlendirmiştir. Hayvanlara ameliyattan hemen sonra başlamak üzere ilk dört gün boyunca günde 30 mg/kg intramüsküler metilprednizolon uygulanmıştır. Steroid tedavisi alan grupta greft yüzey alanının ortalama %75,4'ünde sağkalım gözlenirken, kontrol grubunda bu oran %41 olarak bildirilmiştir.

Aynı tavşan kulağı modelini kullanan Aden ve Biel (36), ameliyat öncesinde başlanarak ameliyat sonrasında yedi gün sürdürülen metilprednizolon tedavisinin greft sağkalımında anlamlı iyileşme sağladığını bildirmiştir. Steroid grubunda sağkalım oranı %71 iken, ameliyat öncesinde tek doz salin uygulanan kontrol grubunda %23 olarak saptanmıştır. Ameliyat sonrası üç günlük metilprednizolon

tedavisi uygulanan grupta ise kontrol grubuna kıyasla belirgin bir üstünlük gösterilememiş ve sağkalım oranı %32 olarak bildirilmiştir.

Yücel ve ark. (63), kondrokütanöz kompozit greftlerin sağkalımını artırmak ve daha büyük greftlerin kullanımını mümkün kılmak amacıyla adipoz doku kökenli mezenkimal kök hücrelerin (AD-MKH) etkinliğini araştırmıştır. Sıçanlarda oluşturulan kompozit greft modelinde, AD-MKH'nin greft insetinden hemen önce alıcı sahaya uygulandığı grupta makroskobik olarak total greft nekrozu gözlenirken, hücrelerin alıcı sahaya önceden uygulandığı grupta daha yüksek greft sağkalımı ve daha az kontraktür saptanmıştır. Araştırmacılar, AD-MKH uygulaması ile greft inseti arasında dört günlük bir süre bırakılmasının greft sağkalımını belirgin ölçüde artırabileceğini bildirmiştir.

Kompozit Greftlerin Klinik Kullanımı

Burun defektlerinin onarımı

Burun defektlerinin rekonstrüksiyonunda kompozit greft kullanımına ilişkin erken dönem çalışmalardan biri, alar kanat defektlerini kondrokütanöz kulak greftleriyle onaran ve %53 greft sağkalımı bildiren Konig (64) tarafından 1914 yılında yayımlanmıştır. Daha sonraki dönemde greft fizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve sağkalımı etkileyen faktörlerin ortaya konmasıyla daha yüksek greft sağkalım oranları elde edilmeye başlanmıştır.

Kulak heliksi, kendine özgü anatomik şekli ve yapısı sayesinde farklı burun defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanılabilecek kondrokütanöz kompozit greftler için uygun ve kullanışlı bir donör saha oluşturmaktadır (46).

Burun alar kanat defektlerinde en uygun donör sahanın seçimi, defektin lokalizasyonuna ve eksik olan doku katmanlarına göre değişir. Alar kanatta küçük ve tam kalınlıkta defektler ile kolumella defektlerinde dış kulak heliks kökünden alınan kondrokütanöz kompozit greftler kullanılabilir. Daha lateral yerleşimli ve ağırlıklı olarak fibro-yağlı doku eksikliği bulunan defektlerde kulak lobülünden alınan kompozit greftler tercih edilebilir. Tragus ve antitragustan hazırlanan greftler, alar rim boyunca yer alan ince defektlerin onarımında kullanılabilir. Nostril darlığının düzeltilmesinde ise güçlü yapısal destek gereksinimi nedeniyle dış kulağın triangular fossasından alınan kompozit greft uygun bir seçenek oluşturur (46).

Lokal flep ile kompozit greftin birlikte kullanılacağı daha büyük defektlerde rekonstrüksiyon aşamalı olarak planlanabilir. İlk aşamada lokal flebin uygulanması ve iyileşme tamamlandıktan sonra ikinci aşamada kompozit greftin yerleştirilmesi yararlı olabilir (46). Böylece iyileşme döneminde greft üzerindeki gerilim en düşük düzeyde tutulabilir.

Göz kapağı defektlerinin onarımı

Göz kapağı defektlerinin rekonstrüksiyonu, bölgenin hem estetik özellikleri hem de karmaşık fonksiyonel gereksinimleri nedeniyle özel planlama gerektirir. Rekonstrüksiyon sırasında onarılması gereken anatomik katmanlar ayrı ayrı değerlendirilmelidir:

Göz kapağı rekonstrüksiyonunda kompozit greftler en sık tarsal defektlerin onarımında kullanılmaktadır (65).

Farklı göz kapağı katmanlarının onarımında kompozit greftler lokal fleplerle kombine edilebilir. Örneğin geniş ve tam kat alt göz kapağı defektinde arka lamel kompozit greftle, ön lamel ise lokal fleple rekonstrükte edilebilir.

Callahan (66), 1951 yılında tam kat göz kapağı defektlerinin rekonstrüksiyonunda karşı göz kapağından alınan beşgen biçimli kompozit greft kullanımını tanımlamıştır.

Göz kapağı rekonstrüksiyonunda kullanılan kompozit greftler, diğer bölgelerdeki greftlerden farklı olarak ameliyat sonrasında göz kapağı ile göz küresi arasındaki anatomik ilişkiyi bozmadan belirli ölçüde gerginlik sağlayacak biçimde tasarlanmalıdır. Greft iyileşirken sütür hatlarında aşırı gerilim oluşmasını önlemek amacıyla destekleyici sütürlerin veya uygun pansumanların kullanılması gerekebilir (65).

Bu teknikte donör saha defekti, göz kapağının gevşekliğine ve alınan greftin boyutuna bağlı olarak primer kapatılabilir; gerektiğinde kapatmayı kolaylaştırmak amacıyla lateral kantotomi uygulanabilir. Bununla birlikte küçük göz kapağı defektlerinde primer onarımın, daha büyük defektlerde ise rotasyon-ilerletme fleplerinin başarılı sonuçlar vermesi nedeniyle bu tip kompozit greftlerin kullanımı sınırlıdır. Primer onarım ve lokal fleplerin tercih edilmesi, karşı göz kapağında donör saha morbiditesinin önlenmesi açısından da avantaj sağlar.

- Yalnızca arka lamelin rekonstrüksiyonunun gerekli olduğu durumlarda, tarsokonjonktival fleplere alternatif olarak nazal septumdan alınan mukokondral kompozit greftler kullanılabilir (67).
- Alt göz kapağındaki kirpik komponentinin rekonstrüksiyonunda ise kaştan alınan ince bir kompozit greftin göz kapağı kenarı boyunca inset edilmesi mümkündür (68).
- Göz kapağının zengin vasküler yapısı, bu bölgede kullanılan greftlerin sağkalımını olumlu yönde etkileyen önemli bir özelliktir.

KAYNAKLAR

1. Kim CM, Oh JH, Jeon YR, Kang EH, Lew DH. Effects of human adipose-derived stem cells on the survival of rabbit ear composite grafts. Arch Plast Surg. 01 Eylül 2017;44(5):370-7.

2. Kashif J. Classification and Types of Grafting in Surgery. C. 11, Archives of Clinical and Experimental Surgery. 2022.

3. Hicks K, Thomas JR. Skin and composite grafts. C. 9, Plastic and Aesthetic Research. OAE Publishing Inc.; 2022.

4. Parkhouse N, Evans D. Reconstruction of the ala of the nose using a composite free flap from the pinna. Br J Plast Surg. 1985;38:306-13.

5. Friedman HI, Stonerock C, Brill A. Composite Earlobe Grafts to Reconstruct the Lateral Nasal Ala and Sill. Ann Plast Surg. 2003;50(3):275-81.

6. Fedok F, Nolst Trenité GJ, Becker DG, Gausas R, Editor G, Bucky LP, vd. Multi-Specialty Facial Plastic Surgery; Editors in Chief Nasal Reconstruction: Aesthetic and Functional Considerations for Alar Defects. C. 19, Facial Plastic Surgery. 2003.

7. Chae Cho B, Woo Park J, Soo Baik B. Correction of Severe Secondary Cleft Lip Nasal Deformity Using a Composite Graft: Current Approach and Review. Ann Plast Surg. 2000;48(2):131-7.

8. Yotsuyanagi T, Yamashita K, Urushidate S, Yokoi K, Sawada Y. Reconstruction of Large Nasal Defects with a Combination of Local Flaps Based on the Aesthetic Subunit Principle. Plast Reconstr Surg. 2021;107(6):1358-62.

9. Meyers S, Rohrer T, Grande D. Use of Dermal Grafts in Reconstructing Deep Nasal Defects and Shaping the Ala Nasi. C. 27, • Dermatol Surg. 2001.

10. Kaufman AJ, Brodland DG. Reconstruction of a Large Surgical Defect on the Nasal Tip and Ala. Dermatol Surg. 2001;27(1):83-5.

71

11. Levasseur JG, Mellette JR. Techniques for Reconstruction of Perialar and Perialar-Nasal Ala Combined Defects. C. 26, • Dermatol Surg. 2000.

12. Fader DJ, Wang TS, Johnson TM. Nasal reconstruction utilizing a muscle hinge flap with overlying full-thickness skin graft. J Am Acad Dermatol. 2000;43(5):837-40.

13. Byrd DR, Otley CC, Nguyen TH. Alar batten cartilage grafting in nasal reconstruction: Functional and cosmetic results. J Am Acad Dermatol. 2000;43(5):833- 6.

14. Murakami CS, David Kriet ; J, Ierokomos AP. Nasal Reconstruction Using the Inferior Turbinate Mucosal Flap. Arch Facial Plast Surg [Internet]. 1999;1:97-100. Erişim adresi: www.ama-assn.org/facial.

15. Hatoko M, Tanaka A, Kuwahara M, Tada H, Muramatsu T. An Evaluation of Hard Palate Mucosa Graft as a Lining Material in Alar Reconstruction: A 7-Year Experience Applied to the Full-Thickness Alar Defect. Plastic Reconstructive Surgery. 2000;105(6):1940-7.

16. Bakhach J, Conde A, Demiri E, Baudet J. The Reverse Auricular Flap: A New Flap for Nose Reconstruction. Plastic Reconstructive Surgery. 1999;104(5):1280-8.

17. Ozek C, Gurler T, Uckan A, Bilkay U. Reconstruction of the distal third of the nose with composite ear-helix free flap. Ann Plast Surg. Ocak 2007;58(1):74-7.

18. Raghavan U, Jones NS. Use of the auricular composite graft in nasal reconstruction. C. 115, The Journal of Laryngology & Otology. 2001.

19. Koenig F. Eine neue Methode der Aufrichtung eingesunkener Nasen durch Bildung des Nasenrückens aus einem Haut-Periost-Knochenlappen der Stirn. Arch klin Chir. 1887;3(1):165-73.

20. Rees TD. The transfer of free composite grafts of skin and fat: a clinical study. Plast Reconstr Surg Transplant Bull. 1960;25:556-64.

21. Dupertius SM. Free ear lobe grafts of skin and fat. Plast Reconstr Surg. 1946;1:135-44.

22. Nichter LS, Morwood DT, Williams GS, Spence RJ. Expanding the limits of composite grafting: a case report of successful nose replantation assisted by hyperbaric oxygen therapy. Plastic Reconstructive Surgery. 1991;87(2):337-40.

23. Hirase Y. Postoperative cooling enhances composite graft survival in nasal-alar and fingertip reconstruction. Br J Plast Surg. 1993;46(8):707-11.

24. Murphy AD, Keating CP, Penington A, McCombe D, Coombs CJ. Paediatric fingertip composite grafts: Do they all go black? Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 01 Şubat 2017;70(2):173-7.

25. Heistein JB, Cook PA. Factors Affecting Composite Graft Survival in Digital Tip Amputations. Ann Plast Surg. 2003;50(3):299-303.

26. Weinstein GS, Maves DF, Mccormack ML. Deferoxamine decreases necrosis in dorsally based pig skin flaps. Otolaryngol Head Neck Surg. 1989;101(5):559-61.

27. Mohammadpour M, Behjati M, Sadeghi A, Fassihi A. Wound healing by topical application of antioxidant iron chelators: Kojic acid and deferiprone. Int Wound J. Haziran 2013;10(3):260-4.

28. Ramli RN, Budi AS, Rizaliyana S, Fauzi AR. The effect of deferoxamine injection on composite graft survival in rabbits. Annals of Medicine and Surgery. 01 Aralık 2020;60:542-5.

29. Zhang F, Cheng C, Gerlach T, Kim DY, Lineaweaver WC, Buncke HJ. Effect of Hyperbaric Oxygen on Survival of the Composite Ear Graft in Rats. Ann Plast Surg. 1998;41(5):530-4.

30. Li EN, Menon NG, Rodriguez ED, Norkunas M, Rosenthal RE, Goldberg NH, vd. The effect of hyperbaric oxygen therapy on composite graft survival. Ann Plast Surg. Ağustos 2004;53(2):141-5.

31. Camison L, Naran S, Lee WW, Grunwaldt LJ, Davit AJ, Goldstein JA, vd. Hyperbaric Oxygen Therapy for Large Composite Grafts: An Alternative in Pediatric Facial Reconstruction. Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 01 Aralık 2020;73(12):2178-84.

32. McClane S, Renner G, Bell PL, Early EK, Shaw B. Pilot study to evaluate the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in improving the survival of reattached auricular composite grafts in the New Zealand White rabbit. Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2000;123(5):539-42.

33. LIM AAT, WALL MP, GREINWALD JH. Effects of dimethylthiourea, melatonin, and hyperbaric oxygen therapy on the survival of reimplanted rabbit auricular composite grafts. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;121(3):231-7.

34. Jeon YR, Kang EH, Yang CE, Yun IS, Lee WJ, Lew DH. The effect of platelet-rich plasma on composite graft survival. Plast Reconstr Surg. 2014;134(2):239- 46.

35. Fann PC, Hartman DF, Goode RL. Pharmacologic and Surgical Enhancement of Composite Graft Survival [Internet]. C. 119, Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993. Erişim adresi: http://archotol.jamanetwork.com/

36. Aden KK, Biel MA. The Evaluation of Pharmacologic Agents on Composite Graft Survival [Internet]. C. 118, Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1992. Erişim adresi: http://archotol.jamanetwork.com/

37. Hartman DF, Goode RL. Pharmacologic Enhancement of Composite Graft Survival [Internet]. 1986. Erişim adresi: http://archotol.jamanetwork.com/

38. Jiang Y, Tuan RS. Bioactivity of human adult stem cells and functional relevance of stem cell-derived extracellular matrix in chondrogenesis. Stem Cell Res Ther. 01 Aralık 2023;14(1).

39. Chandawarkar RY, Cervino AL, Wells MD. Reconstruction of nasal defects using modified composite grafts. Br J Plast Surg. 2003;56(1):26-32

40. Qu R, Chen X, Hu J, Fu Y, Peng J, Li Y, vd. Ghrelin protects against contact dermatitis and psoriasiform skin inflammation by antagonizing TNF-α/NF-κB signaling pathways. Sci Rep. 01 Aralık 2019;9(1).

41. Liu C, Hao Y, Huang J, Li H, Yang Z, Zeng Y, vd. Ghrelin accelerates wound healing in combined radiation and wound injury in mice. Exp Dermatol. 01 Şubat 2017;26(2):186-93.

42. Kratofil RM, Shim HB, Shim R, Lee WY, Labit E, Sinha S, vd. A monocyte–leptin–angiogenesis pathway critical for repair post-infection. Nature. 01 Eylül 2022;609(7925):166-73.

43. Sun GX, Ding R, Li M, Guo Y, Fan LP, Yue LS, vd. Ghrelin attenuates renal fibrosis and inflammation of obstructive nephropathy. Journal of Urology. 01 Haziran 2015;193(6):2107-15.

44. Yin Y, Wang Q, Qi M, Zhang C, Li Z, Zhang W. Ghrelin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis induced by chronic low-grade inflammation via blockade of Kupffer cell M1 polarization. J Cell Physiol. 01 Temmuz 2021;236(7):5121-33.

45. Li B, Zeng M, He W, Huang X, Luo L, Zhang H, vd. Ghrelin protects alveolar macrophages against lipopolysaccharide-induced apoptosis through growth hormone secretagogue receptor 1a-dependent c-jun n-terminal kinase and wnt/ß- catenin signaling and suppresses lung inflammation. Endocrinology. 01 Ocak 2015;156(1):203-17.

46. Jewett BS, Baker SR. Skin and Composite Grafts. Içinde: Principles of Nasal Reconstruction. Springer New York; 2011. s. 133-61.

47. SOUTHWOOD WFW. THE THICKNESS OF THE SKIN. Plastic Reconstructive Surgery. 1955;15(5):423-9.

48. y MIR LM. BIOLOGY OF THE SKIN GRAFT. Plast Reconstr Surg. 1951;8(5):378-89.

49. Hom DB, Tope WD, Murakami CS. Minimally Invasive Options and Principles for Cutaneous Reconstruction Principles to Assess Facial Defects. Facial Plastic and Reconstructive Surgery. 2016;

50. Konior R. Free composite grafts. Otolaryngol Clin North Am [Internet]. 1994;27:81. Erişim adresi: https://spos.gib.gov.tr/Spos/Sorgu

51. Converse j. Reconstructive plastic surgery. 1964.

52. Becker OJ. Extended applications of free composite grafts. Trans Amer

Acad Ophthal Otolaryng. 1960;64:649-59.

53. Walter CD. Composite Grafts in Nasal Surgery. Arch Otolaryngol [Internet]. 1969;90(95):106-14. Erişim adresi: http://archotol.jamanetwork.com/

54. BALLANTYNE DL, CONVERSE JM. Vascularization of composite auricular grafts transplanted to the chorio-allantois of the chick embryo. Transplant Bull. 1958;5(4):373-7.

55. Converse JM. Carcinoma of the nose. Içinde: Reconstructive Plastic Surgery. 1964. s. 783-825.

56. MCLAUGHLIN CR. COMPOSITE EAR GRAFTS AND THEIR BLOOD SUPPLY. Br J Plast Surg. 1954;7(3):274-8.

57. Davis JS, Traut HF. ORIGIN AND DEVELOPMENT OF THE BLOOD SUPPLY OF WHOLE-THICKNESS SKIN GRAFTS: AN EXPERIMENTAL STUDY. Ann Surg. 1925;82(6):871-9.

58. CONVERSE JM, BALLANTYNE DL. DISTRIBUTION OF DIPHOSPHOPYRIDINE NUCLEOTIDE DIAPHORASE IN RAT SKIN AUTOGRAFTS AND HOMOGRAFTS. Plast Reconstr Surg Transplant Bull. 1962;30:415-25.

59. DEHAAN CR, STARK RB. Changes in efferent circulation of tubed pedicles and in the transplantability of large composite grafts produced by histamine iontophoresis. Plast Reconstr Surg Transplant Bull. 1961;28:577-83.

60. MACCOLLUM MS, GRABB WC. INCREASING THE INCIDENCE AND THE SIZE OF SUCCESSFUL EXPERIMENTAL COMPOSITE EAR GRAFTS BY ADVANCE PREPARATION OF THE RECIPIENT BED. Plast Reconstr Surg. 1977;60(5):759-62.

61. Mendelson BC, Woods JE. EFFECT OF CORTICOSTEROIDS ON THE SURVIVING LENGTH OF SKIN FLAPS IN PIGS. Br J Plast Surg. 1978;31:293-4.

62. Mes LGB. Improving Flap Survival by Sustaining Cell Metabolism Within Ischemic Cells: A Study Using Rabbits. Plast Reconstr Surg. 1980;65(1):56-65.

63. Yucel E, Alagoz MS, Eren GG, Yasar EK, Izmirli HH, Duruksu G, vd. Use of adipose-derived mesenchymal stem cells to increase viability of composite grafts. Journal of Craniofacial Surgery. 01 Temmuz 2016;27(5):1354-60.

64. Konig F. auUber nasenplastik. Beitr Klin Chir. 1924;94:515.

65. Cannon PS, Madge SN, Kakizaki H, Selva D. Composite grafts in

eyelid reconstruction: The complications and outcomes. British Journal of Ophthalmology. Eylül 2011;95(9):1268-71.

66. Callahan A, Birmingham A. THE FREE COMPOSITE LID GRAFT. Archives of Ophthalmology [Internet]. 1951;45(5):539-45. Erişim adresi: http://archopht.jamanetwork.com/

67. Bae Y, Kim S, Hwang S, Kim K, Oh C. Reconstruction of the lower eyelid with septal mucochondral composite graft and upper eyelid musculocutaneous flap. J Korean Soc Plast Reconstr Surg. 2004;31:309-14.

68. Kasai K. Eyelash reconstruction with strip composite eyebrow graft. Ann Plast Surg. Haziran 2008;60(6):649-51.

BÖLÜM 20

Kanatlılarda Bağırsaklar ve Cloaca'nın Morfolojisi

Oğuzhan Özkeklik[1]
Zekeriya Özüdoğru[2]
Şükrü Hakan Atalgın[3]

[1] Vet. Hek., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı Orcid:0009-0009-4695-3740
[2] Prof. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı Orcid: 000-0002-0789-3628
[3] Prof. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı Orcid: 0000-0001-9436-6270

GİRİŞ

Canlıların büyüme, gelişme ve verim faaliyetleri için ihtiyaç duyduğu besin maddelerinin sindirilmesi ve emilmesi, sindirim sisteminin koordineli çalışmasına bağlıdır. Kanatlılar (Aves), uçma adaptasyonu ve yüksek metabolizma hızları gibi evrimsel gereksinimler doğrultusunda, memelilerden belirgin şekilde ayrılan bir sindirim kanalı morfolojisine sahiptir. Gaga ile başlayan bu sistem; ağız, yutak, özofagus, kursak, iki parçalı mide, ince bağırsak, kalın bağırsak ve dışa açılan ortak boşluk kloaka (cloaca) ile sonlanır.

Besinlerin son parçalanması ve emilimi büyük oranda duodenum, jejunum ve ileumdan oluşan ince bağırsaklarda gerçekleşir. İnce bağırsak mukozası, emilim yüzeyini artıran villuslarla donatılmış olup memelilerden farklı olarak submukozal Brunner bezlerinden yoksundur. Jejunum üzerinde ise zengin lenfoid doku içeren embriyonel vitellüs kesesi kalıntısı (Meckel divertikülü) yer alır. Kalın bağırsak, su ve elektrolit emilimini sağlayan çift sekum ile rektumdan oluşur. Sindirim, üriner ve genital sistemlerin terminal sonlanma bölgesi olan kloaka ise üç kompartımandan meydana gelir ve dorsalinde B lenfositlerin farklılaştığı, kanatlılara özgü Bursa Fabricius'u barındırır. Kanatlı sindirim kanalı; Peyer plakları, sekal tonsiller ve Bursa Fabricius gibi yapılarla dış patojenlere karşı aktif şekilde savunulur.

Bu çalışmanın amacı; kanatlı hayvanlarda sindirim ve emilimin en aktif bölgeleri olan ince bağırsak, kalın bağırsak ve kloaka yapılarının anatomik, histolojik ve embriyolojik özelliklerini literatür verileri ışığında incelemektir. Ayrıca bu yapıların memelilerle olan morfolojik farklarını ortaya koyarak veteriner anatomi alanındaki çalışmalara katkı sağlamak hedeflenmiştir.

SİNDİRİM SİSTEMİ OLUŞUMU

Kanatlılarda sindirim sisteminin anatomik temelleri embriyonik evrede atılmakla birlikte, sistemin morfolojik ve fizyolojik olgunluğa erişerek fonksiyonel hale gelmesi esas olarak yumurtadan çıkış sonrası beslenme faaliyetlerine bağlıdır. İnkübasyonun 3. gününden itibaren mezoderm ile çevrili endoderm tabakasından; ön, orta ve arka bağırsak olmak üzere üç segmentli ilkel bir intestinal kanal şekillenmektedir. Embriyogenez sürecinde bu ilkel kanal hem gastrointestinal hem de solunum sistemine ait organların farklılaşmasına zemin hazırlar. Bu doğrultuda; ön bağırsaktan özofagus, mide ve akciğerler köken alırken; orta bağırsaktan ince bağırsak, arka bağırsaktan ise kalın bağırsak segmentleri gelişim gösterir (Dibner ve Richards, 2004).

İnce bağırsağın belirgin bir anatomik kimlik kazanması kuluçka döneminin 13-17. günleri arasında gerçekleşmektedir. İntestinal ağırlığın total vücut ağırlığına olan oranı kuluçkanın 17. gününde yaklaşık %1 seviyesindeyken, inkübasyonun son üç gününde dramatik bir ivme kazanarak çıkış anında %3,5 düzeyine ulaşır. Diğer taraftan, bağışıklık sisteminin öncülleri de embriyonik

süreçte organize olmaktadır. Buna karşın, etlik piliçlerin kuluçka evresinde anatomik organizasyonu tamamlanan sindirim sistemindeki enterositler ile immünoglobulinler arasında henüz fonksiyonel ve güçlü bir koordinasyon mekanizması kurulmamıştır (Juul-Madsen ve ark., 2004; Vieira ve Moran, 1999).

SİNDİRİM SİSTEMİ MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Yumurtadan çıkış sonrası erken dönemde ince bağırsağın oransal ağırlığı ile absorbsiyon alanındaki genişleme; villus yapısının gelişmesi, kriptlerin netleşmesi ve enterositlerin proliferasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Bu morfolojik dönüşümler civcivlerde hindi palazlarına kıyasla daha hızlı seyreder; nitekim villus boyu ve kript derinliği civcivlerin duodenumunda 6. güne, jejunum ve ileumunda ise 10. güne kadar hızla yükselirken, hindi palazlarında bu süreç 12. güne kadar uzayabilmektedir. İnkübasyonun 16. gününde seçilmeye başlanan villuslar, çıkış anında tüm bağırsak hattı boyunca tekdüze bir genişlik sergilese de en uzun villus formasyonları duodenumda yer alır. Post-hatch dönemde villus gelişimi duodenumda 7. günde tamamlanırken; jejunum ve ileumda bu süreç 14. güne kadar devam eder (Çelik ve Açıkgöz, 2006; Geyra ve ark., 2001;).

Farklı verim yönlerine sahip ağır ve hafif etlik piliç hatlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda; ağır hatların daha geniş villus yapısına ve daha yüksek enterosit yoğunluğuna sahip olduğu, ancak villus gelişim hızlarının benzer seyrettiği saptanmıştır. Erken dönemde (0-21. günler) tüm ince bağırsak segmentlerinde villus boyu uzamakta, en uzun villusların duodenumda konumlanması bu segmenti emilim yüzeyi açısından daha avantajlı kılmaktadır. Ayrıca bu süreçte villusların geometrik şekillerinde de yapısal modifikasyonlar şekillenir; başlangıçta yaygın olan parmak ve yaprak benzeri formlar, yerini büyük oranda çatı sırtı formuna bırakır (Uni ve ark., 1995; Van Leeuwen ve ark., 2004).

Yumurtadan yeni çıkan civcivlerde ilkel kript yapıları henüz netleşmemiş olsa da ilk 108 saatlik periyotta kript sayısı ve hücre yoğunluğu hızla yükselir. Kriptler ilk 48-72 saat içinde organize olup sayıca arttıktan sonra durağan döneme girerken, kript derinliği özellikle duodenum ve jejunumda 21. güne kadar kayda değer artış gösterir. Epitel hücre proliferasyonunun merkezi olan kriptlerdeki kök hücrelerden köken alan yapılar, villus uçlarına doğru göç ederek enterosit, enteroendokrin, goblet ve paneth hücrelerine farklılaşır. Toplam epitel hücre çoğalmasının %80'i yaşamın ilk 108 saatinde tamamlanır. İlk 24 saatteki hücresel hipertrofinin ardından duodenum ve jejunum'daki enterosit büyümesi yeniden tetiklenerek sırasıyla 216. ve 144. saatlere kadar devam eder (De Santa-Barbara ve ark. 2003; Geyra ve ark., 2001; Uni ve ark., 2000).

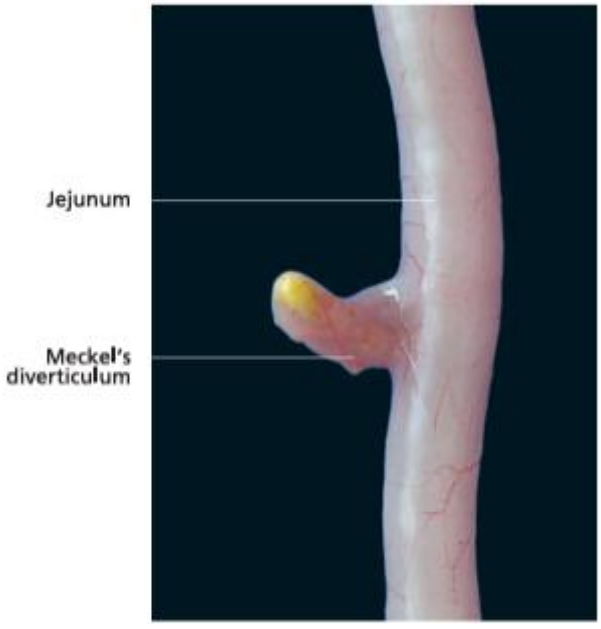
İnce bağırsak membranını örten ve ana bileşeni müsin olan koruyucu mukus tabakası, epitel yüzeyini patojenlerden korurken sindirim ile emilim dengesini muhafaza eder. Müsin sentezleyen goblet hücreleri, çıkıştan 3 gün önce belirginleşerek erken evrede yalnızca bakteriyel kolonizasyonu baskılayan asidik karakterde müsin üretirler. Yumurtadan çıktıktan sonra villus boyunun

uzamasına paralel olarak goblet hücreleri hem sayıca zenginleşir hem de olgunlaşarak asidik müsinin yanı sıra nötr karakterli müsin salgısını da devreye sokarlar (Smirnov ve ark. 2004)

SİNDİRİM KANALI LENFOİD DOKUSU

Meckel Divertikülü

Kısa ve ucu kapalı bir kese morfolojisine sahip olan Meckel divertikülü, embriyonun vitellus kesesini intestinal kanala bağlayan geçidin post-hatch dönemde de varlığını sürdürmesiyle şekillenir. Bu bölgedeki mikroskobik lenfoid hücre kümelerinin varlığı, henüz iki haftalık etlik piliçlerde dahi tespit edilmiştir. Bölgenin boyuna kıvrımlarında, germinal merkezlerde yer alan ve antijen sunumunda rol oynadığı düşünülen küçük lenfosit benzeri sekretorik hücreler ile lenfoblastlar küçük lenfoid odakları organize ederler; retiküler hücrelerce kuşatılan bu yapılar zamanla lenf foliküllerine dönüşür. Meckel divertikülündeki lenfoepitel dokuda kadeh hücrelerinin yanı sıra, lümendeki antijenleri yakalayarak lenfositlere sunan M hücreleri de lokalize olmuştur. Divertiküldeki germinal merkez gelişiminin 5 ila 7. haftalar arasında başladığı, lenfoid dokunun nihai olgunluğa 10. haftada ulaştığı ve bu histolojik yapının en az 21 aylık yaşa kadar varlığını koruduğu bildirilmektedir. Bölgenin hücresel popülasyon dağılımı incelendiğinde ise subepitelyal alanda B lenfositlerin yoğunlaştığı, germinal merkezlerin komşuluğunda ise T lenfositlerin konumlandığı saptanmıştır (Olah ve ark., 1984; Seo ve ark., 2003).



Şekil 1: 14 günlük bir tavuğun Diverticulum vitellinumu (Meckel divertikülü) (König ve ark., 2016)

Peyer Plakları

İntestinal tonsiller olarak da adlandırılan bu lenfoid yapılar, dağınık bir formda ve sayıları altıya kadar ulaşabilen kümelenmeler halinde, tavukların ileum bölgesinde yer alan plika sirkülaris kıvrımlarının üzerinde veya bu katmanların arasında antimezenterik bir konumda lokalize olurlar; bu formasyonlardan biri sürekli bir biçimde ileosekal bağlantı noktasının yaklaşık 5-10 cm yukarısında bağımsız bir Peyer plağı şeklinde mevcudiyetini korumaktadır. Temel morfolojik yapıları B lenfositlerden köken alan primer ve sekonder lenf foliküllerinden şekillenen Peyer plakları, T lenfositler yönünden zengin interfoliküler alanlar aracılığıyla birbirlerinden ayrılmakla birlikte, mukozanın lamina propriya katmanı ile submukozasını tamamen istila edecek ölçüde genişleme kapasitesine sahiptir. Üzeri farklılaşmamış enterosit hücresel tabakasıyla örtülü olan lenf foliküllerinin organizasyonunu; M hücreleri yönünden zengin ancak goblet hücrelerinden yoksun bir lenfoepitel tabakası, subepitelyal alanda yer alan taç kısmı ve centrum germinativum olarak adlandırılan germinal merkez şekillendirir. Işık mikroskobu düzeyinde yapılan histolojik incelemelerde taç bölümü, barındırdığı yoğun lenfosit popülasyonu nedeniyle koyu bir renk tonunda seçilirken, daha açık renkli mikroskobik görüntü sergileyen germinal merkez alanlarının hücre yoğunluğu bakımından daha seyrek olduğu görülür; bununla birlikte plakların subepitelyal sahaları B lenfositlerin, merkezi alanları ise T lenfositlerin yerleştiği bölgeler olup sistemde sekonder lenfoid organ misyonunu üstlenirler. Vücudun diğer sistemlerine kıyasla dış çevreyle çok daha yoğun bir temas halinde olan gastrointestinal kanal, bu açık konumu nedeniyle yüksek düzeyde patojenik mikroorganizma baskısına maruz kaldığından, Peyer plakları bağırsak mukozasının söz konusu patojen unsurlara karşı korunmasında ve immünolojik lokal yanıtların organize edilmesinde aktif bir işlev yürütür. Bu hücresel savunma mekanizmasında, plaklar ile sindirim sistemine entegre diğer lenfoid dokularda yerleşik olan makrofajlar, dendritik hücreler ve spesifik B ile T lenfositler koordineli bir ortaklık sergiler; ancak kanatlı hayvanlarda yaşın ilerlemesine bağlı olarak gerileme gösteren bu intestinal lenfoid kümeleri, kuluçka dönemi boyunca makroskobik olarak ayırt edilemezken, çıkış sonrası 10. günden itibaren popülasyonun yarısında bir veya iki adet Peyer plağı şeklinde belirginleşmeye başlar (Çolakoğlu ve Dönmez, 2018; Lycke ve Bemark, 2012).

Sekal Tonsiller

Kanatlı hayvanlarda bağırsak ilişkili lenfoid dokunun kritik bir bileşeni olan ve iki büyük lenfoid kümelenmeden meydana gelen sekal tonsiller, her iki sekumun rektuma açıldığı geçiş bölgesindeki mediyal duvarın içinde ve sekumun kapalı uçlarının duvar yapısında konumlanmaktadır. Birkaç farklı tonsiller ünitenin bir araya gelmesiyle şekillenen bu yapılar, mukozanın lamina propriyası ile submukoza katmanlarına nüfuz etmiş, dağınık T lenfosit bölgelerine sahip sekonder lenfoid foliküller barındırır. Tavuklarda sekal tonsillerin, kuluçkadan

çıkışı takip eden 5 ila 7. günlerde çok sayıda lenfosit ve plazma hücresi öncüllerinin bölgeye göçüyle organize olmaya başladığı, ilk germinal merkezlerin 10. günde belirdiği ve gelişimlerinin 8. haftada zirve noktasına ulaştığı kaydedilmektedir. Sekal tonsilin lümene bakan yüzeyi kript yapılarıyla kaplıdır; bu kriptlerin üzeri, içersine küçük lenfositlerin yerleştiği ve M hücreleriyle morfolojik benzerlik gösteren hücresel elemanların yer aldığı bir lenfoepitel tabakasıyla örtülüdür. T ve B lenfosit popülasyonlarının sekal tonsillerin sentrum germinativum alanlarında yoğun olarak lokalize olduğu bu lenfoid dokunun, ürat reflüsü neticesinde sekum içerisine taşınan antijenlerin nötralizasyonunda aktif rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bunun yanı sıra, Bursa Fabricius'un operasyonel olarak çıkarılması ya da kimyasal yöntemlerle deaktive edilmesi durumunda dahi humoral immün yanıttaki antijen-antikor üretiminde bir aksama yaşanmaması, sekal tonsillerin Bursa Fabricius'a eş değer bir işlev görebileceğini ve B lenfositlerin farklılaşma süreçlerinde de alternatif bir merkez olarak görev alabileceğini düşündürmektedir (Chicks 2007; Çolakoğlu ve Dönmez, 2018; Del Moral ve ark, 1998).

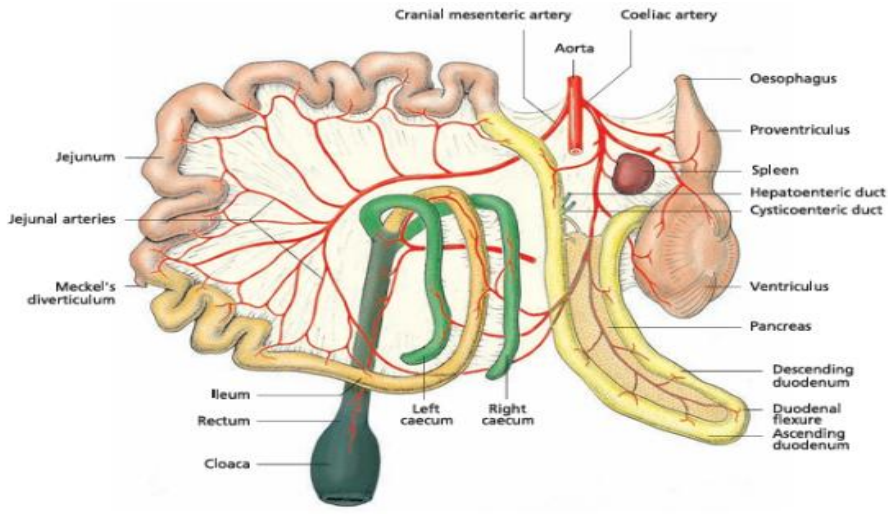
Bursa Fabricius

Kanatlı hayvanların birincil lenfoid organı niteliğini taşıyan ve B lenfositlerin farklılaşma süreçlerine ev sahipliği yapan bursa Fabricius, kloakal proktodeumun dorsal divertikülünde konumlanmış lenfoepitelyal bir yapıdır. Embriyonal gelişimin 5. gününde kloakanın dorsal duvarında küçük bir kabarıklık şeklinde belirip bursal lümenin netleşmesiyle ince bir sap aracılığıyla proktodeuma bağlanan organın mukozal yüzeyinde, inkübasyonun 9. gününde karakteristik katlantılar organize olmaya başlar. Embriyonik evrede vitellüs kesesi ile dalaktan, post-hatch dönemde ise kemik iliği ve dalaktan köken alan öncül kök hücreler bursa Fabricius'a göç ederek B lenfosit yönünde diferansiyasyon sürecine girerler. Temel görevinin yanı sıra bağırsak ilişkili lenfoid doku kapsamında da aktif bir lenfoid organ olarak misyon üstlenen bu kesede lenf foliküllerinin üzerini kaplayan epitel yapısı; folikül ilişkili epitel, interfoliküler epitel, kortikomedullar epitel ve retiküler hücre gruplarından meydana gelir. Kript benzeri içe doğru girintili alanlarda, başta lenfositler olmak üzere epitel hücreleri ve sekretorik dendritik hücrelerle yoğunlaşmış bursal foliküller şekillenir; bahsi geçen bursal lenfoid foliküllerin sayısı iki aylık tavuk ve güvercinlerde artış gösterirken, tam anlamıyla olgunlaşmış bir bursa yapısı bu kanatlı türlerinde 4. aya doğru tamamlanır. Beyaz Leghorn ırkı tavuklarda 8. haftadan itibaren involüsyon dönemine giren bu kesenin, 28. haftaya ulaşıldığında yerini tamamen sikatriks izlerine bıraktığı ve işlevini kaybeden organın görevlerini ilerleyen süreçte kemik iliğinin üstlendiği bildirilmektedir. Öte yandan bursa Fabricius, kloakaya açılan kanalın dorsal kesiminde az miktarda da olsa bir T lenfosit popülasyonu barındırması sebebiyle sadece birincil bir lenfoid organ olmadığını kanıtlar niteliktedir; ancak kesenin erken dönemde körelmeye uğraması ve antikor sentezindeki görece düşük payı, onun sekonder

bir lenfoid organ olarak öne çıkmasını sınırlandırmaktadır (Bickford ve ark, 1985; Çolakoğlu ve Dönmez, 2018; Funk ve Palmer, 2003).

BAĞIRSAKLARIN KANATLILAR İLE MEMELİLER ARASINDAKİ FARKLILIKLARI

Kanatlılarda duodenum "U" şeklinde bir kıvrımla başlar ve bu kıvrımın içinde şerit formunda bir pankreas yer alır. Memelilerin aksine, kanatlı duodenum'unun iç yüzeyinde özel salgı üreten Brunner bezleri bulunmadığı gibi, bağırsak derinliklerinde mikroorganizmalara karşı savunma yapan Paneth birimine de bu türlerde neredeyse hiç rastlanmaz. Kalın bağırsağın son çıkış bölgesi sekum, rektum ve kloakadan oluşur; çoğu kuşta sekum çift haldedir. Son kısım olan kloaka ise atık maddelerin ve yumurtanın dış dünyaya aktarıldığı ortak merkezdir. Karaciğer'i örten zar ince bir yapıda olduğundan, organı kompartmanlara bölen bağ doku bantları zayıftır ve hatlar boyunca uzanan küçük kesecikler belirgin değildir; buradaki her bir merkez damarı ağının doku parçası işlevsel birim sayısını gösterir. Pankreas'ta ise memelilerden farklı olarak açık renkli ve yoğun koyu renkli olmak üzere iki çeşit adacık görülür. Kuş pankreasında glukagon üreten hücreler insülin üretenlere baskın olduğu için A hücreleri B hücrelerinden daha çoktur. Ayrıca, özellikle ötücü türlerde somatostatin üreten D hücreleri, memeli hayvanlara kıyasla dikkat çekici şekilde daha fazla sayıdadır (Koçak ve Özaydın 2016).



Şekil 2: Tavuğun gastrointestinal kanalı (sindirim sistemi) (McLelland, 1990).

İNTESTİNUM (BAĞIRSAKLAR)

Midenin distalinden başlayarak anüse kadar uzanan intestinum, tek bir lümene açılarak sonlanan anatomik bir yapıdır. Memelilerdeki yapısal morfolojiye benzer şekilde, bu organ grubu da ince ve kalın bağırsak olmak üzere iki ana segmentten meydana gelir. İnce bağırsak kendi içinde duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere üç alt bölüme ayrılmakta ve bu bölümler benzer histolojik/anatomik sınırlarla ayırt edilmektedir. Kalın bağırsak segmenti ise farklı bir anatomik organizasyona sahiptir. Nomina Anatomica Avium nomenklatüründeki sınıflandırma kriterleri temel alındığında, kalın bağırsak yapısı cecum ve rectum olmak üzere iki varyasyonda incelenir. İntestinumun toplam uzunluğu, gerek aynı türe ait bireyler arasında gerekse farklı kanatlı türleri arasında belirgin varyasyonlar sergilemektedir. Bu bağlamda bağırsak uzunluklarının; tavuklarda 145-200 cm, kazlarda 250-350 cm, ördeklerde 150-230 cm ve güvercinlerde ise 70-110 cm aralığında değiştiği saptanmıştır. Topografik olarak intestinum, karın boşluğunun sağ lateralinde konumlanmakta ve cavum peritonei intestinale içinde yer almaktadır (Karadağ ve Nur 2004; Koçak ve Özaydın 2019).

İNTESTİNUM TENUE (İNCE BAĞIRSAKLAR)

Kanatlılarda ince bağırsak; besinlerin son sindirim aşamalarının gerçekleştirildiği, metabolit ile endokrin sekresyon emiliminin yapıldığı kritik bir organ segmentidir. Bu bölgede üretilen enzimler, karmaşık gıda bileşiklerini yapı taşlarına parçalayarak bağırsak duvarından emilmesini ve ilgili organlara taşınmasını sağlar. Sabit çaplı ve nispeten uzun olan bu yapının ilk bölümü duodenum olup, kanatlı morfolojisinde karakteristik bir "U" bükümü sergiler. Sindirim ve emilim faaliyetlerinin majör kısmı ise organın en uzun segmenti olan jejunumda tamamlanır. Son bölümü oluşturan ileumda da sindirim ve emilim süreçleri devam etmekle birlikte, bu bölgenin temel görevi su ile vitaminlerin absorbsiyonudur; ayrıca hızlı büyüyen broylerlerde nişasta sindirim ve emiliminde de aktif rol oynadığı bildirilmektedir (Bahadır ve Yıldız, 2012; Junqueria ve ark., 1989; Schat ve Myers, 1991).

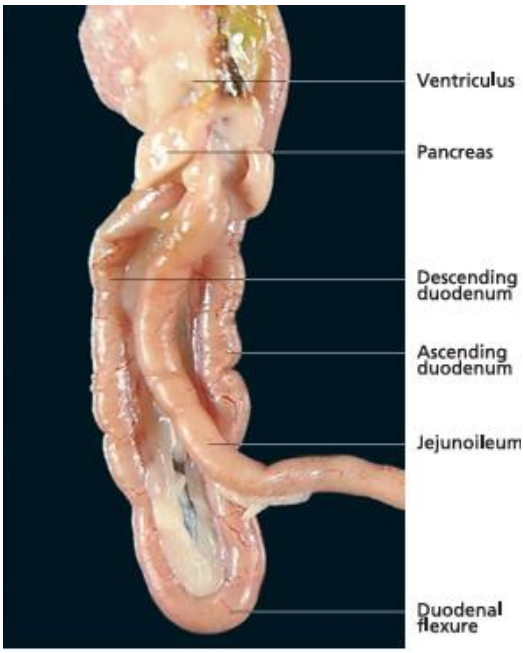
İnce bağırsak duvarı içten dışa doğru sırasıyla tunika mukoza, kas tabakası ve peritonun viseral yaprağı olan tunika serozadan meydana gelir. Tunika mukoza katmanı kendi içinde dörtlü bir organizasyona sahiptir: Tek katlı prizmatik epitel hücreleri ile mukozayı mekanik ve kimyasal etkilerden koruyan kadeh hücrelerinin oluşturduğu lamina epitelyalis, bazal membran üzerinde konumlanır. Hücreden zengin bir bağ dokusu niteliğindeki lamina propriyada ise Lieberkühn kriptleri yer alır. Bu kriptlerin bazalinde bulunan kök hücreler mitozla çoğalıp villus apekse göç ederek farklılaşır ve ömrünü tamamlayan hücreler birkaç gün içinde lümene dökülür. Kript tabanındaki enteroendokrin hücreler kanalın sekresyon ve motilitesini düzenleyen lokal hormonları salgılarken, memelilerde bulunan lizozim salgılı Paneth hücrelerine kanatlılarda çok nadir

rastlanır.Tabakayı tamamlayan lamina muskularis birbirine dik düz kas demetlerinden oluşurken, gevşek bağ dokusu karakterindeki submukozada memelilerin aksine Brunner bezleri yer almaz. En dıştaki tunika seroza ise tek katlı yassı hücreler ve altındaki ince gevşek bağ dokusundan ibarettir. İnce bağırsakta emilim yüzeyi; makroskobik mukozal kıvrımlar olan plika sirkülarisler (Kerckring plikaları), lümene uzanan parmak benzeri villus intestinalisler ve enterositlerin apikal yüzündeki hücre zarı evajinasyonları olan mikrovilluslar sayesinde ileri derecede artırılmaktadır (Peralta ve ark., 2015; Tanyolaç, 1999).

Duodenum

Ventriculus'un sağ yüzeyinin cranio-dorsalinden köken alan duodenum, tüm kanatlı türlerinde karakteristik bir "U" bükümü (ansa duodenalis) meydana getirir. Bu organ segmentinin ortalama uzunluğu ve çapı türlere göre varyasyon göstermektedir; uzunluk tavuklarda 20-37 cm, kazlarda 40-50 cm, ördeklerde 20-40 cm ve güvercinlerde 10-12 cm iken; çap ölçüleri sırasıyla 0.7-1.0 cm, 1.0-1.5 cm, 0.5-1.0 cm ve 0.3-0.5 cm aralığındadır. Duodenum, birbirine paralel seyreden pars descendens ve pars ascendens olmak üzere iki ana koldan oluşur ve bu iki kol arasında pankreas konumlanır. Sol ventral kolu oluşturan pars descendens, ventriculus'un sağ yüzü ile karaciğerin sağ lobu arasından caudo-ventrale doğru uzandıktan sonra, ventriculus'un gerisinde sola bükülerek pars ascendens segmentine geçiş yapar. Sağ dorsal kol niteliğindeki pars ascendens ise pars descendens'in dorsalinden cranio-ventrale doğru ilerler, karaciğerin dorsal yüzünü geçip kassel midenin ön tarafına ulaşır. Buradan dorsale yönelen yapı, sağ böbreğin ventralinde, arteria mesenterica cranialis seviyesinde flexura duodenojejunalis'i şekillendirerek jejunum'a bağlanır. Pars ascendens topografik olarak; sağda jejunum, dorsalde sekum ve ileum, erkekte testis, dişide ise ovarium ile komşudur. Ayrıca ventriculus ile pars ascendens arasına sol tarafta saccus abdominis sinister adlı hava kesesi bulunur (Jorgensen ve ark. 1996; Tanyolaç, 1999).

Duodenum'un kassel mideden çıkış yaptığı hizadaki pars ascendens segmentine; ductus pancreaticus, ductus hepatoentericus ve ductus cysticoentericus açılmaktadır. Yapısal olarak pars ascendens ve pars descendens birbirine ligamentum pancreaticoduodenale aracılığıyla bağlanırken; pars ascendens ayrıca ligamentum hepatoduodenale vasıtasıyla karaciğere tutunur. Karaciğerden gelen safra kanalları da bu ligamentum hepatoduodenale içerisinden geçerek duodenuma ulaşır (Karadağ ve Nur, 2002; Swatland HJ. 1994).



Şekil 3: Akbabanın midesi ve bağırsakları (König ve ark., 2016).

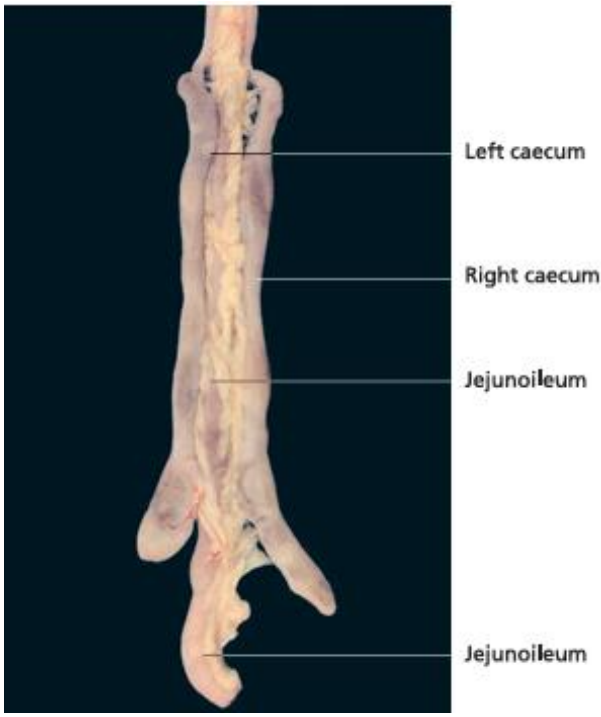
Jejenum

İntestinumun en uzun segmenti olan jejunum; tavuklarda 103-120 cm, kazlarda 160-168 cm, ördeklerde 105-110 cm ve güvercinlerde 57-65 cm uzunluğa sahiptir. Çap ölçüleri ise tavukta 0.5-0.8 cm, kazda 1.3-1.7 cm, ördekte 0.4-0.9 cm ve güvercinde 0.3-0.5 cm arasında değişmektedir. Topografik olarak karın boşluğunun sağ caudalinde konumlanan bu organ; ventralde karaciğerin sağ lobu, sağda saccus abdominis dexter, solda ise pars ascendens duodeni, pankreas, sekum, ileum ve aktif yumurtlama periyodundaki dişi kanatlılarda ovarium ve ovidukt ile komşuluk yapar. Anatomik olarak jejunum; pars proximalis, ansa axialis ve pars distalis olmak üzere üç alt bölüme ayrılır. Duodenum çıkışından diverticulum vitellinum'un yer aldığı orta hat segmenti olan ansa axialis'e kadar uzanan kısım pars proximalis, buradan ileum'a kadar devam eden kısım ise pars distalis olarak adlandırılır. Organ üzerinde türe özgü miktarlarda (tavukta 10-11, güvercinde 2-3, ördek ve kazda 6-8 adet) şekillenen intestinal kıvrımlar (ansae jejunales) mevcuttur. Jejunum'un duodenum'un ventralinde lokalize olan terminal halkaları lobus supraduodenalis (ansa supraduodenalis) olarak isimlendirilir. Bu kıvrım ağını taşıyan ve içinde arteria mesenterica cranialis'in dallarını barındıran mesojejunum bağı, yapıları bir arada tutar. Güvercinlerde ise jejunum ventralde geniş, dorsalde dar sarmal bir form sergilemekte olup, dışta gyri centripetales içte ise gyri centrifugales adı verilen kıvrım dizilimlerini içerir (Yörük 2008).

Embriyonal gelişim sürecinde splanknopleura ile çevrili olan ve vitellus kesesi (saccus vitellinus) olarak bilinen yapı, kuluçka dönemi boyunca embriyonun beslenmesini üstlenir. Gelişim ilerledikçe bu kesenin dorsal kısmının boğumlaşmasıyla canalis intestinalis (bağırsak kanalı) şekillenir. Kesenin uzantısı niteliğindeki ductus vitellinus, çıkışa yakın dönemde involüsyona uğrayarak ayrılır ve jejunum üzerinde rudimenter bir oluşum halini alır. Ansa axialis üzerinde lokalize olan ve diverticulum vitellinum olarak tanımlanan bu embriyolojik kalıntı; tavuk ve güvercinlerde %60, kaz ve ördeklerde ise %80-90 oranında kalıcı olarak gözlenir. Histolojik açıdan diverticulum vitellinum mukozası, yer yer foliküler kümelenmeler gösteren lenforetiküler doku unsurları yönünden oldukça zengindir (Karadağ ve Nur, 2002).

Ileum

İnce bağırsağın son segmentini oluşturan ileum'un uzunluğu; tavuklarda 13-18 cm, kazlarda 20-25 cm, ördeklerde 9-15 cm ve güvercinlerde 8-10 cm arasında değişmektedir. Çap ölçüleri ise sırasıyla tavukta 0.5-1.2 cm, kazda 1.2-1.7 cm, ördekte 0.4-0.8 cm ve güvercinde 0.2-0.5 cm'dir. Topografik olarak median hat üzerinde, pars ascendens duodeni'nin dorsalinde ve rektumun ventralinde bulunan ileum; sağ lateralde jejunum, solda ise saccus abdominis sinister ve ventriculus ile komşu haldedir. İleum ile sekum, birbirine ligamentum ileocecale adı verilen bir bağ vasıtasıyla tutunur.

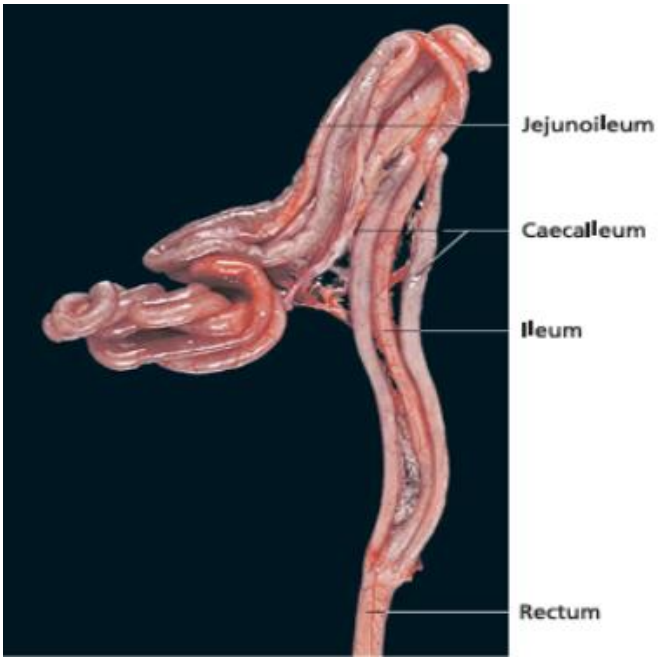


Şekil 4: Tavuğun jejunoileumu (Nickel ve ark., 1977).

Histolojik olarak ince bağırsaklar genel olarak memeli yapısıyla benzerlik gösterse de kanatlılarda lamina propriya ve submukoza katmanlarında yoğun miktarda diffüz veya nodüler karakterde lenfositer doku birikimleri mevcuttur. Memelilerden farklı olarak duodenum segmentinde submukozal Brunner bezleri yer almaz ve bu bölgede submukoza tabakası yok denecek kadar ince bir şerit halindedir. En dıştaki tunica muscularis katmanı ise dışta longitudinal (boyuna), içte ise sirküler (halka şeklinde) seyir gösteren düz kas ipliklerinden meydana gelmiştir (Karadağ ve Nur, 2002; Swatland, 1994).

İNTESTİNUM CRASSUM (KALIN BAĞIRSAKLAR)

Kanatlılarda kalın bağırsak; sekum, rektum ve kloaka segmentlerinden meydana gelmektedir. Bazı spesifik histolojik ayrışmalar dışında, kalın bağırsağın mikroskobik organizasyonu ince bağırsak morfolojisi ile büyük oranda benzerlik gösterir. Çoğu kanatlı türünde sekum, memelilerden farklı olarak bilateral bir çift halinde şekillenmiştir. Bu yapının morfolojik boyutları ve şekli kanatlı türleri arasında geniş varyasyonlar göstermektedir. Örneğin bıldırcın ve baykuşlarda oldukça geniş bir lümene sahip olan sekum; kumru ve ötücü kuşlarda (serçegillerde) oldukça küçülmüş, papağan, şahin ve doğan gibi türlerde ise rudimenter hale gelmiş veya tamamen ortadan kalkmıştır. Güvercinlerde ise sekum belirgin şekilde kısa olup, tamamen lenfoepitelyal bir organ karakterine bürünmüştür (Strong ve ark., 1990; Whittow, 2000).



Şekil 5: Erkek hint ördeğinin barsağı (König ve ark., 2016).

Fonksiyonel açıdan sekum; su ile elektrolitlerin geri emiliminde önemli bir rol üstlenmektedir. Bunun yanı sıra belirli karbonhidrat bileşiklerinin mikrobiyal yolla parçalanmasında, vitaminlerin mikrobiyal sentezinde ve kolesterolün sindirilerek absorbe edilmesinde görev aldığı bilinmektedir. Ayrıca sekum duvarında lokalize olan sekal tonsiller, bağırsağa bağlı lenfoid dokunun kritik birer bileşeni olup, bu bölgeye ulaşan patojen mikroorganizmalara karşı immünolojik savunmanın başlatılmasında aktif rol oynarlar (Jamroz ve ark., 2002; Strong ve ark., 1990;).

Memeli anatomisindeki kolonun analoğu olarak kabul edilen rektum, kanatlılarda oldukça kısa bir seyir izler ve vertebraların ventralinde düz bir hat şeklinde uzanır. Memeli kolonunda villus intestinalisler bulunmazken yoğun bir goblet hücresi popülasyonu göze çarpar; buna karşın kanatlı rektumunda çok sayıda yassılaşmış villus yapısı ve memelilere kıyasla daha az oranda kadeh hücresi ayırt edilir (Swatland, 1994).

Kalın bağırsak sisteminin terminal segmenti olan kloaka; sindirim, üriner ve genital sistemlerin ortak dışa açılım merkezini oluşturan anatomik bir boşluktur. Kloaka boşluğu, iki adet kontraktil halkasal yapı vasıtasıyla üç alt bölgeye ayrılmaktadır: İlk olarak rektumun doğrudan devamı niteliğindeki coprodeum; ardından üreterler ile genital kanalların açıldığı orta segment olan urodeum; son olarak da anüs vasıtasıyla dış ortama açılan proctodeum yer alır. Coprodeum mukozası prizmatik epitel ile döşeli olup, kısa villuslar ve intestinal kript içerir. Aşırı su absorbsiyonunu gerçekleştirerek idrarın katı bir kıvama gelmesini sağlayan urodeum da ise gerçek anlamda villus formasyonları bulunmaz ve bu bölgenin mukozası bezsiz bir yapı sergiler. Proctodeum mukozası ise uzun prizmatik hücre katmanıyla örtülüdür ve buraya enlemesine konumlanmış bir yarık aracılığıyla bursa Fabricii açılmaktadır. Sindirilemeyen besin artıkları ile atık maddeler kloaka havuzunda idrarla harmanlanarak dışkı formunda vücut dışına elimine edilir (Karadağ ve Nur, 2004; Swatland, 1994).

Cecum

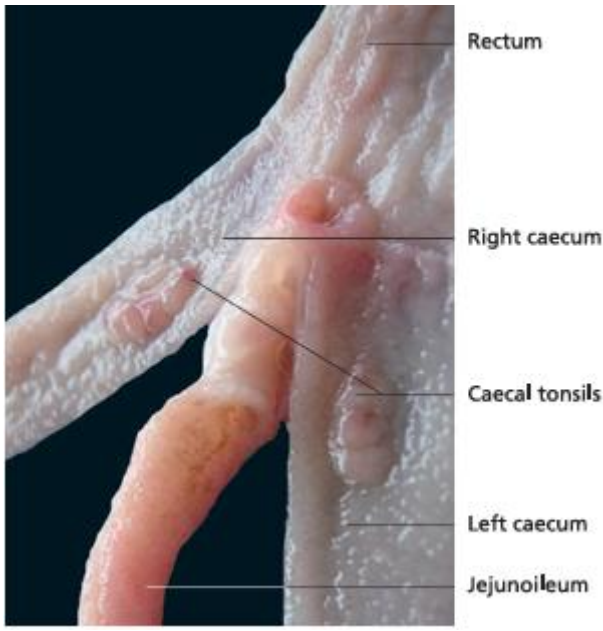
Çoğu kanatlı türünde sekum iki tanedir ve bu özelliğiyle memelilerden farklıdır. Sekumun büyüklüğü ve şekli kanatlı türlerine göre farklılık göstermektedir. Bıldırcın ve baykuşlarda çok geniş olan sekum, kumru ve serçegillerde çok küçüktür. Papağan, şahin ve doğanda rudimenterdir ya da hiç bulunmaz. Güvercinde ise çok kısadır ve tamamıyla lenfoepitelyal organ haline dönüşmüştür. Sekum uzunluğu; tavuklarda 12-13 cm, kazlarda 23-28 cm, ördeklerde 10-20 cm ve güvercinlerde ise oldukça kısa olup 0.3-0.7 cm arasında değişmektedir. Anatomik olarak ligamentum ileocecale vasıtasıyla ileuma tutunan bu organ; basis ceci (pars proximalis), corpus ceci (pars medialis) ve apex ceci (pars distalis) olmak üzere üç alt bölgeye ayrılarak incelenir. Organın başlangıç kısmı olan basis ceci, dar bir lümene ve kalın bir duvara sahiptir. Sekumun en uzun bölümünü oluşturan corpus ceci'nin duvarı ince, lümeni ise

geniştir. Apex ceci ise organın terminal uç noktasıdır. Sekum, ostium ceci olarak adlandırılan bir açıklık vasıtasıyla rektuma bağlanmaktadır.

Fonksiyonel olarak suyun absorbsiyon merkezi olan sekum, aynı zamanda kanatlılarda selülozun mikrobiyal yolla sindirildiği bölge olarak kabul edilmektedir. Bölgesel histoloji düzeyinde, basis ceci mukozasındaki villus yapılarının organın diğer kısımlarına oranla belirgin düzeyde daha yüksek ve gelişmiş olduğu göze çarpar. Erişkin kanatlıların lamina propriya ile submukoza katmanlarında, foliküler tarzda kümelenmiş yaygın lenfositer infiltrasyonlar dikkat çeker; nitekim intestinal kanal genelinde lenfoid dokunun en yoğun kümelendiği yer burasıdır. Bu bağlamda, basis ceci segmentinde spesifik bir lenfoid merkez olan tonsilla cecalis yer almaktadır. Ayrıca bu bölgedeki muskuler tabakada sirküler kas ipliklerinin kalınlaşmasıyla şekillenen bir sfinkter yapısı, sekum ile rektum arasındaki içerik geçişini regüle eder. Corpus ceci de villuslar daha kısa ve kalın bir form kazanırken, uç kısımdaki apex ceci de villus yapılarına rastlanmaz. Tek katlı silindirik epitel hücrelerinden oluşan mukozal epitelyumda yer yer kadeh (goblet) hücreleri ayırt edilir. Diğer kanatlılardan farklı olarak güvercin sekumunda villus formasyonları şekillenmemiştir; buna karşın propriya ve submukoza tabakalarındaki lenfositer hücre infiltrasyonu diğer türlere kıyasla çok daha zengin bir histolojik karakter sergiler (Strong ve ark., 1990; Svihus, 2014; Whittow, 2000).

Rectum

Kanatlılarda ileum'un morfolojik bir devamı niteliğinde olan rektum'un uzunluğu; tavuklarda 8-11 cm, kazlarda 15-20 cm, ördeklerde 7-13 cm ve güvercinlerde 3-4 cm arasında değişmektedir. Çap ölçüleri yönünden ileum ile benzerlik gösteren bu organ segmenti, columna vertebralis'in ventral yüzeyi boyunca düz bir seyir izler. Topografik olarak, kısa bir mesorectum bağı vasıtasıyla karın boşluğunun dorsal duvarına asılı halde konumlanan rektum, terminal uçta kloakanın coprodeum bölümüne açılarak sonlanır. Histolojik yapısı incelendiğinde rektum mukozasının, kısa ve kalın formda villus intestinalis yapılarıyla örtülü olduğu görülür. Bu villusların boyları, organdan geriye doğru gidildikçe kademeli olarak kısalma eğilimindedir. İntestinum'un diğer segmentlerine kıyasla rektum dokusunda daha az sayıda kadeh hücresi popülasyonu ayırt edilir. Lamina propriya ve submukoza katmanlarında diffüz ve nodüler karakterde lenfoid doku oluşumları lokalize olmuştur; ayrıca genel duvar kalınlığı bakımından rektum, ileum duvarına oranla daha masif ve kalın bir yapı sergilemektedir (Karadağ ve Nur, 2002).



Şekil 6: Tavuk kör bağırsağının tabanı (açılmış) (König ve ark., 2016).

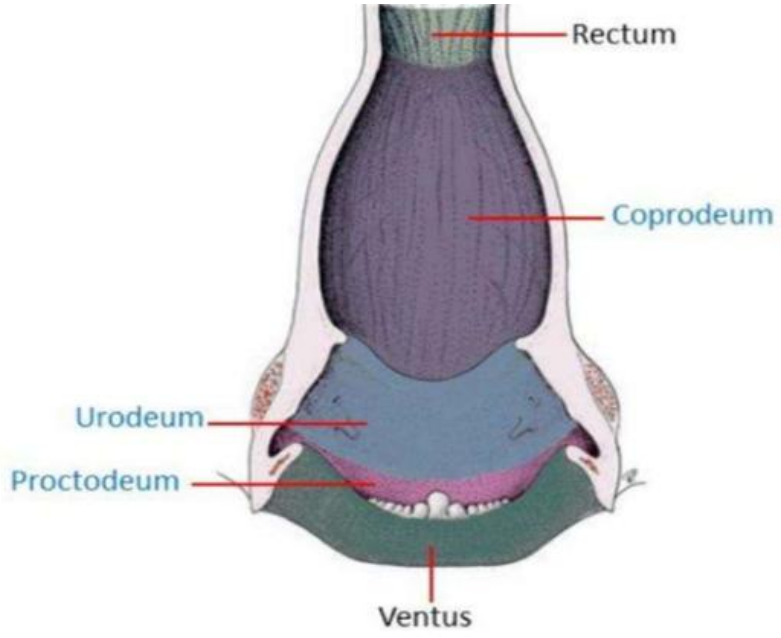
Cloaca

Sindirim, üriner ve reprodüktif sistemlerin ortak dışa açılım merkezi olan cloaca; plica coprourodealis ve plica uroproctodealis adlı iki kontraktil halka ile cranio-caudal yönde coprodeum, urodeum ve proctodeum olmak üzere üç bölgeye ayrılır. Rektumun açıldığı coprodeum mukozası tek katlı silindirik epitel, kısa villuslar ve Lieberkühn kriptleri içerir. Orta segment olan urodeum'a üreterler ile dişide sol ovidukt, erkekte ise ductus deferens kanalları açılır. Sağ oviduktun körelmiş olması sebebiyle bu tarafta sadece fossa oviductalis adlı rudimenter bir delik bulunur. Bezsiz ve villussuz bir mukozaya sahip olan urodeum, idrardaki suyu geri emerek idrarın katılaşmasını sağlar. Kloakanın son kısmı olan proctodeum ise dışkı, idrar ve genital ürünlerin ventus vasıtasıyla dışarı atıldığı ortak yoldur Proctodeum'un dorsalinde bursa cloacalis yer alırken; ventral duvarında devekuşu, ördek ve kazlarda belirgin bir çiftleşme organı, horoz ve güvercinde ise rudimenter bir mukoza kabartısı (phallus nonprotrudens) bulunur. Günlük civcivlerde bu kabartının dişi türlerde konik, erkeklerde ise yuvarlak olması cinsiyet tayininde kullanılmasını sağlar.

Kanatlılara özgü merkezi bir lenforetiküler organ olan Bursa fabricii, cinsel olgunluk öncesi (4-5 aylıkken) maksimum 3 cm uzunluğa erişir ve ergenlikle birlikte involüsyona (küçülmeye) uğrayarak bağ dokusu içinde körelir. Yapısal benzerliğinden dolayı "kloaka timusu" olarak da bilinen bu organın mukozası, yoğun lenf folikülleri barındıran ortalama 12 adet dikey plika içerir. Ayrıca proctodeum'un dorsalinde, bursa açıklığı yakınında lenfoid doku ve muköz bezlerden oluşan glandula proctodealis yer almaktadır (Nickel ve ark., 1977; Taşçı, 2018).

Ventus

Kloakanın dış ortama açılan açıklığı olan ventus, literatürde zaman zaman anüs kavramıyla eş anlamlı kullanılsa da iki yapı arasında belirgin bir morfolojik fark mevcuttur. Memelilerde anüs sadece sindirim kanalının terminal çıkış noktasını oluştururken, kanatlılardaki ventus hem sindirim hem de ürogenital sistem ürünlerinin ortak tahliye merkezidir. Anatomik olarak ventus; üstte labium venti dorsale ve altta labium venti ventrale olmak üzere iki dudak yapısı tarafından sınırlandırılmıştır. Bu dudakların proktodeuma bakan iç bölgesinde, yaklaşık 2-3 mm genişliğinde olan ve çok katlı yassı epitel hücreleriyle kaplı pars plana (pars interna) alanı yer alır. Bu hattın gerisinde ise ortalama 5-7 mm genişliğe sahip, kutanöz (deri benzeri) karakterde ve üzerinde radyal seyirli oluklar barındıran pars rugosa (pars externa) bölgesi ayırt edilmektedir (Karadağ ve Nur, 2002).



Şekil 7: Cloaca dış ortama açılan kısmı (temsili) (König ve ark. 2016)

KAYNAKÇA

Bahadır A, Yıldız H. (2012). Veteriner Anatomi: Hareket Sistemi ve İç Organlar. Baskı 4. Ezgi Kitabevi. Bursa, Türkiye.

Bickford, A. A., Kuney, D. R., Zander, D. V., & McMartin, D. A. (1985). Histologic characterization of the involuting bursa of Fabricius in single-comb white Leghorn chickens. *Avian Diseases*, 778-797.

Çelik, L., & Açıkgöz, Z. (2006). Kanatlı hayvanlarda sindirim sisteminin gelişimi ve besleme ile sindirim sisteminin gelişimi arasındaki ilişki. *Journal of Animal Production*, *47*(2).

Chicks, W. L. (2007). Histological Study of the Caecal Tonsil in the Cecum of 4-6 Months of Age. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, *2*(2), 50-54.

Çolakoğlu, F., & Dönmez, H.H. (2018). Kanatlıların sindirim kanalı lenfoid dokusu. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, *13*(1), 106-111.

Del Moral, M. G., Fonfria, J., Varas, A., Jimenez, E., Moreno, J., & Zapata, A. G. (1998). Appearance and development of lymphoid cells in the chicken (Gallus gallus) caecal tonsil. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, *250*(2), 182-189.

De Santa Barbara, P., Van Den Brink, G. R., & Roberts, D. J. (2003). Development and differentiation of the intestinal epithelium. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, *60*(7), 1322-1332.

Dibner, J. J., & Richards, J. D. (2004). The digestive system: challenges and opportunities. *Journal of applied poultry research*, *13*(1), 86-93.

Funk, P. E., & Palmer, J. L. (2003). Dynamic control of B lymphocyte development in the bursa of fabricius. Arch Immunol Ther Exp, 51, 589-598.

Geyra, A., Uni, Z., & Sklan, D. (2001). The effect of fasting at different ages on growth and tissue dynamics in the small intestine of the young chick. *British Journal of Nutrition*, *86*(1), 53-61.

Karadağ H, Nur H. (2004). Sindirim Sistemi. (içinde) Evcil Kuşların Anatomisi. Dursun N (editör). Baskı 2. s. 53-90. Medisan Yayınevi, Ankara, Türkiye.

Koçak, Y. R., & Özaydın, T. (2019). Kanatlı Sindirim Sisteminin Fonksiyonel Histolojisi. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *12*(2), 157-162.

König, H. E., Korbel, R., & Liebich, H.-G. (Eds.). (2016). Avian anatomy: Textbook and colour atlas (2nd ed.). 5m Publishing.

Lycke, N. Y., & Bemark, M. (2012). The role of Peyer's patches in synchronizing gut IgA responses. *Frontiers in immunology*, *3*, 329.

McLelland J. Avian Anatomy. London: Wolfe Publishing 1990.

Jamroz D, Jakobsen K, Bach Knudsen KE, Wilczkiewicz A & Orda J. (2002). Digestibility and Energy Value of the Non-Starchpolysaccharides in Young Chickens, Ducks And Geese, Fed Diets Containing High Amounts of Barley. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 131: 657-668.

Jorgensen H., Zhao XQ, Knudsen KE & Eggum BO. (1996). The Influence of Dietary Fibre Source and Level on the Development of the Gastrointestinal Tract Digestibility and Energy Metabolism in Broiler Chickens. Br J Nutr, 75: 379-395.

Junqueria, L. C., & CarneiroJ, K. R. (1989). The Digestive System. *İn: Basic Histology, 6th ed., Perntice Hall, USA*.

Juul-Madsen, H. R., Su, G., & Sørensen, P. (2004). Influence of early or late start of first feeding on growth and immune phenotype of broilers. *British Poultry Science*, *45*(2), 210-222.

Nickel R, Schummer, A, Seiferk E. (1977). Anatomy of the Domestic Birds. Verlag Paul Parey Berlin.

Olah, I., Glick, B., & Taylor Jr, R. L. (1984). Meckel's diverticulum. II. A novel lymphoepithelial organ in the chicken. *The Anatomical Record*, *208*(2), 253-263.

Peralta, M. F., Danelli, M. G. M., & Vivas, A. B. (2016). Rediscovering the importance of mucosal immune system (MIS) in poultry. *Acad J Biotechnol*, *4*(3), 91-5.

Schat, K. A., & Myers, T. J. (1991). Avian intestinal immunity.

Seo, K. H., Holt, P. S., Vaughn, L. E., Gast, R. K., & Stone, H. D. (2003). Detection of Salmonella enteritidis-specific immunoglobulin A antibodies in crop samples from chickens infected with Salmonella enteritidis. *Poultry science*, *82*(1), 67-70.

Smirnov, A., Sklan, D., & Uni, Z. (2004). Mucin dynamics in the chick small intestine are altered by starvation. *The Journal of nutrition*, *134*(4), 736-742.

Strong TR, Reimer PR, Braun EJ. (1990). Morphometry of the Galliform Sekum: A Comparison Between Gambel's Quail and the Domestic Fowl. Cell Tissue Res. 259 (3): 511-518.

Svihus B. (2014). Function of the Digestive System. J Appl Poult Res. 23: 306-314.

Swatland HJ. (1994). Structure and Development of Meat Animals and Poultry. Technomic Publishing Company, Pennsylvania, USA.

Tanyolaç A. (1999). Özel Histoloji. Yorum Basın Yayın San. Ltd. Şti. Ankara, Türkiye. Olah I., Nagy N., Magyar A., Palya V., 2003. Esophageal Tonsil: A Novel Gut-Associated Lymphoid Organ. Poult Sci, 82, 767-770.

Taşçı SK. (2018). Sindirim Sistemi-I, Sindirim Sistemi-II. (içinde) Kanatlı Histolojisi. Aslan Ş (editör). Baskı 1. s. 45-69. Dora Basım-Yayın Dağıtım Ltd. Şti., Bursa, Türkiye

Uni, Z., Geyra, A., Ben-Hur, H., & Sklan, D. (2000). Small intestinal development in the young chick: crypt formation and enterocyte proliferation and migration. *British poultry science*, *41*(5), 544-551.

Uni, Z., Y. Noy and D. Sklan, 1995. Posthatch changes in morphology and function of small intestines in

heavy- and light-strain chicks. Poultry Science,74:1622-1629.

Van Leeuwen, P., Mouwen, J. M. V. M., Van Der Klis, J. D., & Verstegen, M. W. A. (2004). Morphology of the small intestinal mucosal surface of broilers in relation to age, diet formulation, small intestinal microflora and performance. *British Poultry Science*, *45*(1), 41-48.

Vieira, S. L., & Moran Jr, E. T. (1999). Effects of egg of origin and chick post-hatch nutrition on broiler live performance and meat yields. *World's Poultry Science Journal*, *55*(2), 125-142.

Yörük M. (2008). Sindirim Sistemi II: Sindirim Kanalı. (içinde) Veteriner Özel Histoloji. Özer A (editör). s. 161-183. Nobel Yayın, Ankara, Türkiye.

White GC. (2000). Sturkie's Avian Physiology. Fifth Edition. San Diego.

Whittow GC. (2000). Sturkie's Avian Physiology. Fifth Edition. San Diego.

BÖLÜM 21

Patolojik Süreçler ve Tanısal Perspektifler Işığında Nekroptozun Bütüncül Analizi

Erhan Şensoy[1]

[1] Doç. Dr., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Yunus Emre Kampüsü, KARAMAN. ORCID: 0000-0003-2989-459X

1. GİRİŞ

Organizmanın homeostazını korumaya yönelik temel biyolojik süreçlerden birisi olan hücre ölümü, farklı mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir. Hücre ölümü geleneksel olarak, apoptoz ve nekroz olarak ikiye ayrılır. Apoptoz enerji gerektiren, programlanmış ve kontrollü bir hücre ölümü olarak bilinirken, nekroz ise patolojik koşullarda gerçekleşen düzensiz ve inflamatuvar bir süreçtir (Zhivotovsky, 2004). Son yıllarda tanımlanan nekroptoz; bu iki mekanizmanın arasında yer alan, programlanmış ve inflamatuvar özellikler taşıyan özel bir hücre ölümü biçimidir (Linkermann ve Green, 2014; Pasparakis ve Vandenabeele, 2015). RIPK1 (Receptor-Interacting Protein Kinase 1), RIPK3 (Receptor-Interacting Serine/Threonine-Protein Kinase 3**)** ve MLKL (Mixed Lineage Kinase Domain-Like Pseudokinase) proteinleri üzerinden gerçekleşen nekroptoz sürecinde; RIPK1 ve RIPK3 arasındaki etkileşim, nekrozom isimli protein kompleksinin oluşumunu tetikler. Bu durum MLKL'nin fosforilasyonu ile hücresel membran bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Bu süreçte, sitoplazmik ve nükleer içeriklerin ekstrasellüler alana salınması gerçekleşir ve sonuçta lokal inflamasyon tetiklenerek patolojik doku hasarı meydana gelir (Newton ve Manning, 2016). Bu yönüyle nekroptoz, bir hücresel ölüm biçimi olmasının yanında, patolojik süreçlerin tetikleyicisi olarak da önemli bir görev alır.

Nekroptotik hücreler histolojik açıdan, klasik apoptoz ve nekrozdan farklı özellikler gösterir. Bunlardan bazıları; sitoplazmik şişme, organel bozulması, eozinofilik boyanma ve düzensiz nükleer yapılar bulunmasıdır. Modern histolojik analizlerde nekroptozun varlığı; Hematoksilen-Eosin (H&E) boyamalar ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak RIPK3 ve fosforile MLKL ekspresyonu ile doğrulanabilir (Vanden Berghe et al., 2014). Bu histolojik ve moleküler belirteçler sayesinde nekroptozun organ ve dokulardaki etkileri nicel ve nitel olarak değerlendirilebilir. Çeşitli patolojik durumlarda kritik bir rol oynadığı bilinen nekroptozun etkilerine, özellikle nörodejeneratif hastalıklar, akut organ hasarı, kardiyovasküler bozukluklar, inflamatuvar ve viral enfeksiyonlar ve kanser modelleriyle yürütülen çalışmalarda sıkça yer verilmiştir (Najafov ve ark., 2017). Enfeksiyon modellerinde patojen yanıtı destekler ve doku inflamasyonunu şekillendirebilir. Kanser sürecinde ise, hem tümör baskılayıcı hem de destekleyici görevler üstlenerek tümör mikroçevresini değiştirebilir (Gong ve ark., 2019).

Nekroptozun tanısal ve araştırma amaçlı kullanımı günümüzde giderek artmaktadır. Histolojik ve moleküler belirteçler kullanılarak, nekroptoz varlığı ve şiddeti farklı hastalık modellerinde nicel olarak ölçülebildiği gibi doku hasarı, inflamasyon ve terapötik müdahalelerin etkinliği konularında sağlıklı değerlendirmeler yapılabilir. Bunlara ilave olarak; RIPK1, RIPK3 ve MLKL'i hedefleyen farmakolojik inhibitörler ve genetik modifikasyonlar, nekroptozun

patolojik süreçlerdeki benzersiz rolünü anlamada etkilidir. Ayrıca bu süreç potansiyel terapötik stratejilerin geliştirilmesinde de kritik bir yöntem olarak kullanılır. Bu sayede, temel bilimsel araştırmalara ve translasyonel/klinik uygulamalara yönelik çalışmalara yönelik güçlü temeller oluşturulabilir (Sprooten ve ark., 2020). Sunulan çalışmanın amacı; nekroptozun patolojik rollerini, farklı sistemlerdeki etkilerini ve tanısal araştırmalardaki kullanımını, histolojik ve moleküler belirteçlerini kapsamlı bir şekilde incelemektir.

2. ARAŞTIRMA

Nekroptoz, doku hasarına ve birden fazla organ sisteminde hastalık ilerlemesine katkıda bulunan, düzenlenmiş bir hücre ölümü biçimi olarak giderek daha fazla kabul görmektedir. RIPK1–RIPK3–MLKL sinyal ekseninin aktivasyonu yoluyla, nekroptotik hücre ölümü, membran bozulmasını ve hasarla ilişkili moleküler paternlerin salınımını teşvik ederek, yerel inflamatuar yanıtları güçlendirir. Patolojik belirtileri doku tipine ve hastalık bağlamına göre değişmekle birlikte, giderek artan kanıtlar nekroptozu nörodejeneratif, kardiyovasküler, renal, hepatik, pulmoner, gastrointestinal, enfeksiyöz ve neoplastik bozukluklarla ilişkilendirmektedir. Nekroptozun farklı organ sistemlerindeki başlıca patofizyolojik rolleri, karakteristik histopatolojik özellikleri, moleküler belirteçleri ve klinik veya deneysel etkileri Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

2.1. Enfeksiyon ve İnflamasyon

Enfeksiyon sırasında nekroptoz, patojen çoğalmasını sınırladığı gibi aşırı inflamasyonu da tetikler.

Histolojik bulgular: Membran bütünlüğünün bozulması ve hücre şişmesi, sitoplazmik vakuolizasyon, organel yapısında düzensizlik ve eozinofilik artış en belirgin bulgulardır.

Moleküler belirteçler: Enfekte dokularda nekroptozun spesifik göstergesi RIPK3 ve fosforile MLKL ekspresyonudur. Viral enfeksiyonlarda TLR3/4 sinyalleri ve RIPK3/MLKL aktivasyonu tetiklenir.

Histolojik olarak karaciğerde viral hepatitte portal alan inflamasyonu, nekroptotik hepatositler ve sinüzoid genişleme gözlenirken; viral miyokardit modellerinde kardiyomiyosit şişmesi, nekroptoz ve fokal nekrotik alanlar ile karakterizedir (Nailwal ve Chan, 2019).

2.2. Kanser

Kanser biyolojisinde nekroptoz; tümör baskılayıcı ve tümör destekleyici mekanizmalar olmak üzere çift yönlü role sahiptir

Tümör baskılayıcı etkiler: Nekroptotik hücre ölümü, tümör hücrelerinin eleminasyonunu sağlar. Histolojik olarak nekrotik alanlar ve tümör çevresinde inflamatuvar infiltrasyon artar.

Tümör destekleyici etkiler: Nekroptozun tetiklediği inflamasyon nedeniyle, kemokin ve sitokin üretimini artar ve tümör mikroçevresini modüle eder. Bu süreç metastatik potansiyelin artmasında ve immün kaçış mekanizmalarında rol oynar.

Moleküler ve histolojik kanıtlar: Fosforile MLKL ve RIPK3 ekspresyonu tümör hücrelerinde artar. Tümör stroma ve çevresindeki inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenir (Zhu ve ark., 2019).

2.3. Nörodejeneratif Hastalıklar

Kronik inflamasyonla karakterize edilen ve nöronal kaybın ileri olduğu hastalıklara nörodejeneratif hastalıklar adı verilir. Nekroptoz, bu hastalıklarda nöron ölümünü tetiklediği gibi inflamatuvar mikroçevreyi de güçlendirir (Zhang ve ark., 2017).

Histolojik bulgular: Nöronlarda belirgin şişme ve eozinofilik boyanan sitoplazma, sitoplazmik vakuolizasyon ve organel bozulması görülür.

Nükleer düzensizlik: Hem kromatin dağınıklığı, hem de pyknoz ve karyoreksis düzensiz dağılımı gerçekleşir. Mikroglial hücrelerde aktivasyon ve astrosit proliferasyonun yanı sıra, çevresel inflamasyonda da artış meydana gelir.

Moleküler kanıtlar: Nekroptozun aktivitesi RIPK3 ve fosforile MLKL'in ekspresyon artışıyla histolojik olarak doğrulanır. Kaspaz-8 inhibisyonu ile RIPK1/RIPK3 yolak aktivasyonu daha da belirginleşir.

Klinik ve deneysel bulgular: Alzheimer ve Parkinson modellerinde nekroptoz inhibitörleri nöronal kaybı azalttığı gibi inflamasyonu da sınırlar.

2.4 Kardiyovasküler Hastalıklar

Nekroptoz, miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasarında, kardiyomiyosit kaybının ana mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir.

Histolojik bulgular: Kardiyomiyositlerde şişme, eozinofilik boyanan sitoplazma, membran düzensizliğinin yanı sıra interstisyel inflamasyon ve mononükleer hücre birikimi görülür. Ayrıca miyofibril bozulması ve fokal nekrotik alanların oluşması diğer histolojik bulgular arasındadır.

Moleküler bulgular: Fosforile MLKL ekspresyonun ve RIPK3 aktivasyonu artması en önemli moleküler bulgular arasında yer alır

Deneysel ve klinik perspektif: RIPK1/RIPK3 inhibitörleri ile yapılan ön çalışmalar, Nekroptozun reperfüzyon sonrası miyokard hasarını azalttığına işaret etmektedir (Zhe-Wei ve ark., 2018).

2.5. Böbrek ve Karaciğer Hastalıkları

Akut böbrek yetmezliği modellerinde tubüler epitelde nekroptoz, şişme, vakuolizasyon ve fokal nekrotik alanlar belirgindir. Glomerüller genellikle korunmasına karşın, interstisyel inflamasyonda artış gerçekleşir (Belavgeni ve ark., 2020). Karaciğerde ise; hepatositlerde fokal nekroz, portal inflamasyon ve sinüzoid genişleme gözlenir. Fosforile MLKL ekspresyonu nekroptotik hücrelerin varlığını doğrulayan diğer bir parametredir (Tayir ve ark., 2025).

2.6 Akciğer ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Pulmoner inflamasyon modellerinde alveolar epitelde nekroptoz, alveolar duvar kalınlaşması ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu belirgindir (Sauler ve ark., 2019). Gastrointestinal sistemde ise; intestinal epitel hücrelerinde nekroptoz, mukozal hasar ve villus yapısında bozulmalar belirgindir. Ayrıca, sitoplazmik şişme, eozinofilik artış ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenir (Patankar ve ark., 2023).

2.7. Nekroptozun Klinik Önemi

Nekroptoz, temel bilim ve klinik araştırmalarda giderek artan bir öneme sahiptir. Nekroptozun apoptozdan temel farkı; inflamatuvar bir hücre ölümü biçimi sunması, membran bütünlüğünün kaybolması ve sitoplazmik içeriğin ekstrasellüler alana salınmasıdır. Ayrıca, çevresel dokuda belirgin inflamasyon ve organ disfonksiyonuna yol açması da diğer önemli farkları arasında yer alır. Bu özellikler nedeniyle, nekroptoz deneysel modellerde ve klinik araştırmalarda önemli bir yere sahiptir (Khoury ve ark., 2020).

Tablo 2.1. Farklı organ sistemlerinde nekroptozun patofizyolojik rolleri, histopatolojik bulguları, moleküler belirteçleri ve klinik/deneysel yansımaları

Organ / Sistem	Nekroptozun Patofizyolojik Rolü	Temel Histopatolojik Bulgular	Temel Moleküler Belirteçler	Klinik / Deneysel Yansımalar	Temel Kaynaklar
Beyin (Nörodejeneratif hastalıklar)	Nöronal kaybı artırır ve nöroinflamatuvar yanıtları şiddetlendirerek ilerleyici nöronal hasara katkıda bulunur	Nöronal şişme, eozinofilik sitoplazma, sitoplazmik vakuolizasyon, nükleer düzensizlikler ve eşlik eden mikroglial aktivasyon	↑ RIPK1, RIPK3 ve fosforile MLKL (p-MLKL)	Nekroptotik sinyal yolunun Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının progresyonunda rol oynadığı bildirilmiştir; farmakolojik veya genetik inhibisyon	Zhang ve ark., 2017

Organ / Sistem	Nekroptozun Patofizyolojik Rolü	Temel Histopatolojik Bulgular	Temel Moleküler Belirteçler	Klinik / Deneysel Yansımalar	Temel Kaynaklar
				nöronal hasarı azaltabilir	
Kalp (Kardiyovasküler sistem)	İskemi-reperfüzyon hasarı sırasında kardiyomiyosit ölümünü aracılık eder ve olumsuz kardiyak yeniden yapılanmaya katkıda bulunur	Kardiyomiyosit şişmesi, sitoplazmik eozinofili, miyofibrillerde bozulma, fokal nekroz ve interstisyel inflamatuvar infiltrasyon	↑ RIPK1/RIPK3 sinyalizasyonu ve p-MLKL	Nekroptotik sinyal yolunun hedeflenmesi, deneysel modellerde miyokardiyal hasarı azaltabilir ve kardiyak fonksiyonun korunmasına katkı sağlayabilir	Shi ve ark., 2018
Böbrek (Renal sistem)	Tübüler epitel hücre ölümüne, nefron kaybına ve akut böbrek hasarına katkıda bulunur	Tübüler epitel hücrelerinde şişme, sitoplazmik vakuolizasyon, tübüler nekroz ve interstisyel inflamatuvar değişiklikler	↑ RIPK1, RIPK3 ve p-MLKL	Nekroptozun inhibisyonu, deneysel modellerde akut tübüler hasarı azaltabilir ve renal fonksiyonun korunmasını sağlayabilir	Belavgeni ve ark., 2020
Karaciğer (Hepatik sistem)	Hepatosit hasarı, inflamatuvar sinyalizasyon ve hastalık progresyonuna katkıda bulunur; etkileri hastalığın bağlamına bağlı olarak değişebilir	Hepatoselüler nekroz, inflamatuvar infiltrasyon, sinüzoidal değişiklikler ve doku yeniden yapılanması	RIPK1/RIPK3/MLKL yolakları, özellikle p-MLKL	Nekroptoz, karaciğer hastalıklarında ve karaciğer kanserinde bağlama bağımlı roller üstlenebilir; tümör gelişimini, tedavi direncini ve tümör mikroçevresini etkileyebilir	Tayir ve ark., 2025

Organ / Sistem	Nekroptozun Patofizyolojik Rolü	Temel Histopatolojik Bulgular	Temel Moleküler Belirteçler	Klinik / Deneysel Yansımalar	Temel Kaynaklar
Akciğer (Solunum sistemi)	Epitel hücre ölümünü ve inflamatuvar yanıtları artırarak akut ve kronik pulmoner hasara katkıda bulunur	Alveoler epitel hasarı, alveol duvarında kalınlaşma, nekrotik epitel hücreleri ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu	↑ RIPK3 ve p-MLKL	Nekroptoz, akut akciğer hasarı ve inflamatuvar pulmoner hastalıklarda rol oynar ve potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir	Sauler ve ark., 2019
Gastrointestinal sistem	Epitel bütünlüğünü bozar ve mukozal bariyer fonksiyonunu zayıflatarak intestinal inflamasyonu artırır	Epitel hücre hasarı, villus yapısında bozulmalar, mukozal hasar, epitel hücrelerinde şişme ve inflamatuvar infiltrasyon	↑ RIPK1/RIPK3/MLKL sinyalizasyonu ve p-MLKL	Nekroptoz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve diğer intestinal epitel hasarı durumlarıyla ilişkilidir; yolak inhibisyonu bariyer bütünlüğünü koruyabilir	Patankar ve ark., 2023
Kanser (Tümör mikroçevresi)	Bağlama bağımlı çift yönlü etki gösterir: inflamatuvar hücre ölümü yoluyla tümör baskılanmasına katkıda bulunabilirken, inflamasyon ve tümör mikroçevresindeki yeniden yapılanma yoluyla tümör progresyonunu da	Nekrotik tümör alanları, inflamatuvar stromal infiltrasyon, doku yıkımı ve tümörle ilişkili inflamatuvar değişikliklerr	RIPK1, RIPK3 ve p-MLKL	Tümör immünitesini, metastazı, tedavi direncini ve immün gözetimi etkileyebilir; bu nedenle potansiyel ancak bağlama bağımlı bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir	Zhu ve ark., 2019

Organ / Sistem	Nekroptozun Patofizyolojik Rolü	Temel Histopatolojik Bulgular	Temel Moleküler Belirteçler	Klinik / Deneysel Yansımalar	Temel Kaynaklar
	destekleyebilir				
Enfeksiyöz hastalıklar	Hücre içi patojenlerin çoğalmasını sınırlayabilir ancak doku inflamasyonunu ve immünopatolojiyi artırabilir	Hücre membranında bütünlük kaybı, hücresel şişme, organel hasarı, sitoplazmik parçalanma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu	RIPK3 ve p-MLKL	Nekroptoz, viral enfeksiyonlara karşı konak savunmasına katkıda bulunurken inflamatuvar doku hasarını da artırabilir; viral hepatit ve diğer sistemik enfeksiyonlarda önem taşır	Nailwal ve Chan, 2019

2.8. Tanısal Araştırmalarda Kullanımı ve Önemi

Histolojik ve moleküler belirteçler: Nekroptotik hücrelerin güvenilir biyobelirteçleri arasında RIPK3 ve fosforile MLKL gelmektedir. H&E ile yapılan temel morfolojik incelemelerde, hücre şişmesi, eozinofilik boyanma ve düzensiz nükleer değişiklikler dikkati çeker. Immünohistokimyasal teknikler de, nekroptozu spesifik olarak doğrulamak için tercih edilen yöntemlerdir.

Histomorfometrik analiz: Dokudaki nekroptoz şiddetini objektif olarak değerlendirebilmek için kullanılan nicel parametrelerden bazıları; hücresel çap, nekrotik alan yüzdesi, inflamatuvar hücre yoğunluğu ve organel bütünlüğüdür. Bu sayede, deneysel modellerin standardizasyonunu sağlandığı gibi terapötik müdahalelerin etkinliği de karşılaştırılabilir.

Deneysel modeller: Nekroptoz, doku hasarında spesifik bir role sahiptir. Örneğin, akut böbrek yetmezliğinde, tubüler epitel hücre kaybı ve interstisyel inflamasyon önemli ölçüde azalır (You ve Han, 2024)

2.9. Terapötik Hedefler ve Farmakolojik Modülasyon

RIPK1 ve RIPK3 inhibitörleri: Bu inhibitörler; viral enfeksiyonlar, miyokardiyal reperfüzyon hasarı ve nörodejeneratif hastalık durumlarında nekroptotik hücre ölümü ve inflamasyonu azaltır. RIPK1 inhibitörlerinin kardiyak miyofibril bozulmasını sınırladığı ve inflamatuvar sitokin üretimini düşürdüğü bildirilmiştir (Zhou ve ark., 2024).

MLKL modülasyonu: Fosforile MLKL'in inhibisyonu, hücre membranının bozulmasını engeller. Bu durum inflamatuvar sitokin salınımını azaltır. Bu yöntem başta kardiyak ve renal dokular olmak üzere koruma çalışmalarında umut verici sonuçlar sunmaktadır.

Kombinasyon terapileri: Apoptoz ve nekroptoz yolaklarını eş zamanlı hedefleyen tedavilerin amacı, tümör hücre ölümünü artırmak ve immün mikroçevreyi kontrol altında tutmaktır. Bu yöntem, kemoterapi ve immünoterapi ile kombine uygulandığı zaman daha etkili olabilir.

2.10. Klinik Uygulama Potansiyeli

Nekroptozun klinik önemi dejeneratif, inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda daha çok belirgindir (Meier ve ark., 2024).

Nörodejeneratif hastalıklar: Nekroptoz inhibitörleri Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklarda nöronal kaybı sınırlandırarak inflamatuvar sitokin düzeylerini düşürür ve mikroglial aktivasyonu azaltır. Bu durum histolojik açıdan değerlendirildiğinde, nöronlarda şişmeye ve sitoplazmik değişikliklerde azalmaya neden olur.

Kardiyovasküler hastalıklar: Nekroptoz modülasyonu, reperfüzyon hasarında kardiyak fonksiyonu korur. Bu durum, fokal nekrotik alanların ve inflamatuvar infiltrasyonun azalmasına yol açarken, miyofibril organizasyonu kısmen korunmuş olur.

Akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı: Nekroptoz inhibitörleri, tubüler epitel ve hepatositlerde nekrotik alanların azalmasına, interstisyel inflamasyonun ve sitokin üretiminin sınırlanmasına yardımcı olur. Bu sayede, organ fonksiyonu korunarak iyileşme süreci hızlanır.

Kanser: Nekroptoz manipüle edilerek, tümör hücre ölümünde artış sağlanır. Bu durum immün yanıtı modüle ederek kemoterapinin veya immünoterapinin daha etkin olmasını sağalayabilir. Histolojik değerlendirmede nekrotik alanlarda artış gözlenir.

2.11. Translasyonel Araştırmalar ve Gelecek Perspektifi

Biyobelirteç geliştirme: Klinik tanı ve hastalık progresyonunun izlenmesinde nekroptozun histolojik ve moleküler belirteçleri kullanılabilir. İnflamatuvar hastalıklarda ise Fosforile MLKL ve RIPK3 potansiyel prognostik göstergeler olarak değerlendirilir (Mei ve ark., 2024).

Kişiye özel tedaviler: Bireyselleştirilmiş terapötik yaklaşımların planlanmasına nekroptoz aktivitesinin doku örneklerinde belirlenmesi önemli bir yardımcı etken olarak kabul edilmektedir. Yüksek oranda nekroptoz aktivesine sahip hastalarda, RIPK1 inhibitörleri öncelikli tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir.

Kombine analiz teknikleri: Nekroptozun organ ve sistemlerdeki etkilerini daha hassas bir şekilde ortaya koyabilmek için histolojik, moleküler ve görüntüleme yöntemleri kombine bir şekilde kullanılabilir. Bu entegrasyon, klinik araştırmalarda etkinlik ve güvenilirlik bakımından önemli avantajlar sağlamaktadır.

Farmakolojik geliştirme: Kardiyak, renal ve nörolojik doku koruyucu ajanlar, nekroptoz yolaklarını hedefleyen yeni moleküller olarak bilinirler. Söz konusu stratejiler, klinik denemelerde de başarıyla uygulanabilir.

3. SONUÇ

Apoptoz ve nekrozdan farklı olarak nekroptoz; programlanmış ve inflamatuvar özelliklere sahip özgün bir hücre ölümü mekanizmasıdır. Histolojik açıdan hücre şişmesi, sitoplazmik vakuolizasyon, eozinofilik boyanma ve düzensiz nükleer değişikliklerle karakterize edilir. Moleküler düzeyde ise RIPK1, RIPK3 ve fosforile MLKL nekroptozun temel belirteçleri arasında yer alır. Nekroptoz; farklı organ sistemlerinde ve patolojik süreçlerde, inflamasyon ve doku hasarının önemli bir belirleyicisidir. Sonuç olarak, nekroptozun detaylı histolojik ve moleküler analizi, temel bilimler ve klinik araştırmalar için vazgeçilmez bir araçtır. Gelecek çalışmalarda, nekroptozun farklı doku ve organlardaki rolünün daha ayrıntılı incelenmesi, inflamatuvar ve dejeneratif hastalıklarda klinik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayacak, aynı zamanda kişiye özel terapötik yaklaşımların geliştirilmesine önemli katkılar sağlaması muhtemeldir.

4. KAYNAKLAR

Belavgeni, A., Meyer, C., Stumpf, J., Hugo, C., & Linkermann, A. (2020). Ferroptosis and necroptosis in the kidney. *Cell chemical biology*, *27*(4), 448-462.

Berghe, T. V., Linkermann, A., Jouan-Lanhouet, S., Walczak, H., & Vandenabeele, P. (2014). Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nature reviews Molecular cell biology*, *15*(2), 135-147.

Gong, Y., Fan, Z., Luo, G., Yang, C., Huang, Q., Fan, K., ... & Liu, C. (2019). The role of necroptosis in cancer biology and therapy. *Molecular cancer*, *18*(1), 100.

Khoury, M. K., Gupta, K., Franco, S. R., & Liu, B. (2020). Necroptosis in the pathophysiology of disease. *The American journal of pathology*, *190*(2), 272-285.

Linkermann, A., & Green, D. R. (2014). Necroptosis. *New England Journal of Medicine*, *370*(5), 455-465.

Mei, X., Zhang, Y., Wang, S., Wang, H., Chen, R., Ma, K., ... & Zhang, Z. (2024). Necroptosis in pneumonia: therapeutic strategies and future perspectives. *Viruses*, *16*(1), 94.

Meier, P., Legrand, A. J., Adam, D., & Silke, J. (2024). Immunogenic cell death in cancer: targeting necroptosis to induce antitumour immunity. *Nature Reviews Cancer*, *24*(5), 299-315.

Nailwal, H., & Chan, F. K. M. (2019). Necroptosis in anti-viral inflammation. *Cell Death & Differentiation*, *26*(1), 4-13.

Najafov, A., Chen, H., & Yuan, J. (2017). Necroptosis and cancer. *Trends in cancer*, *3*(4), 294-301.

Newton, K., & Manning, G. (2016). Necroptosis and inflammation. *Annual review of biochemistry*, *85*, 743-763.

Pasparakis, M., & Vandenabeele, P. (2015). Necroptosis and its role in inflammation. *Nature*, *517*(7534), 311-320.

Patankar, J. V., Bubeck, M., Acera, M. G., & Becker, C. (2023). Breaking bad: necroptosis in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1203903.

Sauler, M., Bazan, I. S., & Lee, P. J. (2019). Cell death in the lung: the apoptosis–necroptosis axis. *Annual review of physiology*, *81*(1), 375-402.

Shi ZW, Ge LS, Li YC. (2018). The role of necroptosis in cardiovascular disease. *Front Pharmacol.* 9,721. doi:10.3389/fphar.2018.00721.

Sprooten, J., De Wijngaert, P., Vanmeerbeek, I., Martin, S., Vangheluwe, P., Schlenner, S., ... & Garg, A. D. (2020). Necroptosis in immuno-oncology and cancer immunotherapy. *Cells*, *9*(8), 1823.

Tayir, M., Wang, Y. W., Chu, T., Wang, X. L., Fan, Y. Q., Cao, L., ... & Wu, D. D. (2025). The function of necroptosis in liver cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1871*(6), 167828.

You, H., & Han, W. (2024). Identification of necroptosis-related diagnostic biomarkers in coronary heart disease. *Heliyon*, *10*(9).

Zhang, S., Tang, M. B., Luo, H. Y., Shi, C. H., & Xu, Y. M. (2017). Necroptosis in neurodegenerative diseases: a potential therapeutic target. *Cell death & disease*, *8*(6), e2905-e2905.

Zhe-Wei, S., Li-Sha, G., & Yue-Chun, L. (2018). The role of necroptosis in cardiovascular disease. *Frontiers in pharmacology*, *9*, 721.

Zhivotovsky, B. (2004). Apoptosis, necrosis and between. *Cell cycle*, *3*(1), 63-65.

Zhou, Y., Cai, Z., Zhai, Y., Yu, J., He, Q., He, Y., ... & Cai, Z. (2024). Necroptosis inhibitors: mechanisms of action and therapeutic potential. *Apoptosis*, *29*(1), 22-44.

Zhu, F., Zhang, W., Yang, T., & He, S. D. (2019). Complex roles of necroptosis in cancer. *Journal of Zhejiang University-Science B*, *20*(5), 399-413.

BÖLÜM 22

Hayvanlardan İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Karbapenemaz Enzimleri

***Faruk Pehlivanoğlu*[1]**

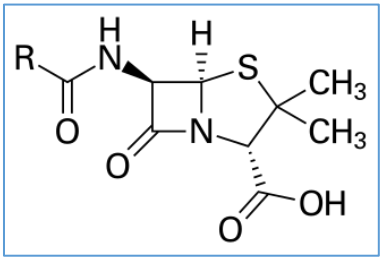
[1] Prof. Dr., Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstiklal Kampüs, Burdur, Türkiye
ORCID: 0000-0001-9358-8007

1. Giriş

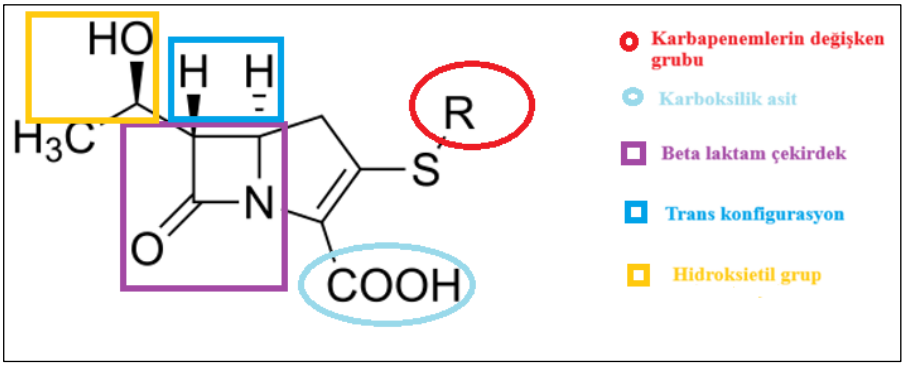
İlk karbapenem olan ‘tienamisin’ (ingilizce: *thienamycin*), *Streptomyces cattleya* mantarından 1976 yılında izole edilmiştir. Daha sonraki gelişmeler, tienamisin'in kimyasal yapısının iyileştirilmesi üzerine olmuş ve ‘imipenem’, ‘meropenem’, ‘doripenem’ ve ‘ertapenem’ antibiyotikleri geliştirilmiştir ve bu karbapenemlere klinik kullanım onayı verilmiştir. Ayrıca, sadece Japonya’da kullanım onayı almış olan biapenem ve tebipenem geliştirilmiş olan karbapenemlerdendir (Armstrong, Fenn, & Hardie, 2021). Karbapenemler, antibiyotik dirençli bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde insan hekimliğinde kullanılsada veteriner hekimlikte kullanım onayı verilmiş bir karbapenem ilaç henüz bulunmamaktadır.

2. Karbapenemlerin yapısı

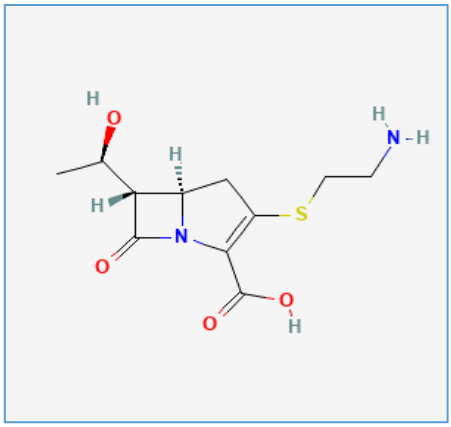
Karbapenemler, penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamlarla birlikte β-laktam antibiyotik sınıfında yer alır. Karbapenemlerdeki 4:5 kaynaşık halka sistemi, penisilinlerin aksine, doymamıştır ve halka yapısında kükürt yoktur; bunun yerine kükürt, C2 konumunda bir sübstitüent olarak bulunur. Diğer β-laktam antibiyotiklerden yapısal açıdan temel farkları, β-laktam halkasındaki açilamino sübstitüenti yerine hidroksietil yan zincirinin bulunmasıdır. Yan zincirin konumu, C5-C6 arasındaki trans konfigürasyon ve C-6’daki R-hidroksi etil yan zinciri, bakterilerin ürettiği β-laktamazların hidrolizine karşı daha dirençli olmalarına yardımcı olmaktadır. Meropenem, ertapenem ve doripenem, sübstitüe pirolidin halkaları taşımaktadır ve bu durum yüksek etki gücüne ve daha geniş etki spektrumuna sahip olmalarını sağlamıştır. Karboksilik asit grubunun ilgili pivoksil esterine dönüştürülmesi, tebipeneme etkili bir oral biyoyararlanım kazandırmıştır. Pirazolotriazolyum tiyoeter sübstitüenti taşıyan biapenem ise metallo-β-laktamazlara karşı daha dayanıklı hale gelmiştir (Armstrong vd., 2021; Sinha, 2026).



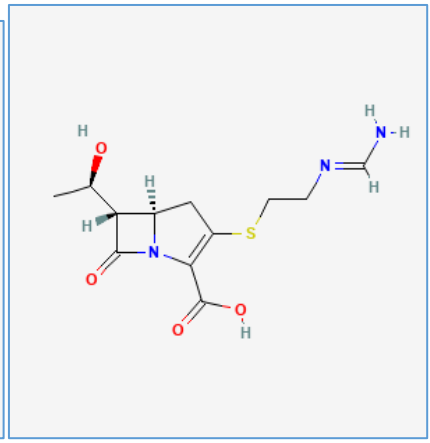
Şekil 1. Penisilinin yapısı (https://commons.wikimedia.org/)



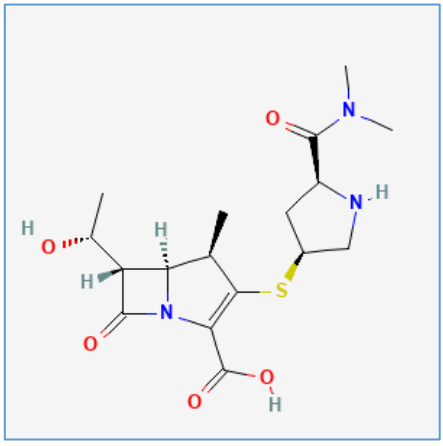
Şekil 2. Karbapenem bileşiğinin genel yapısı (Lamb, Wiedbrauk, & Fairfull-Smith, 2024, makalesinden türetilmiştir).



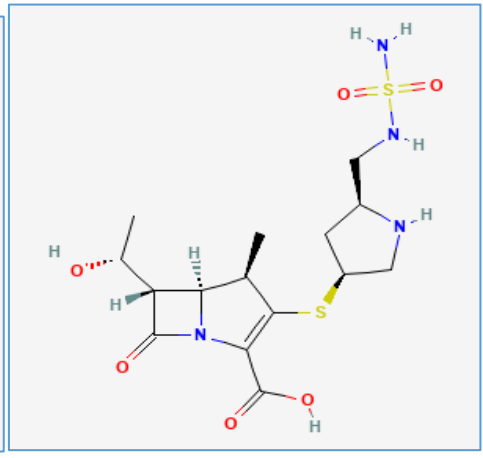
(A) Tienamisin



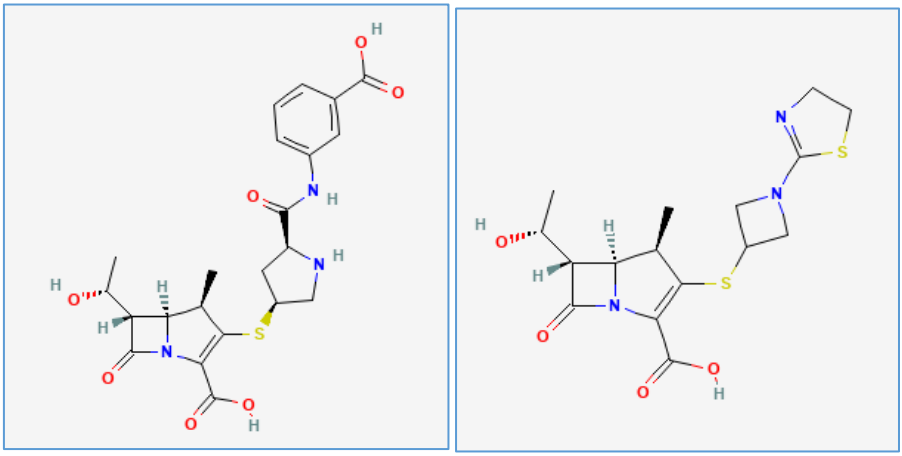
(B) İmipenem



(C) Meropenem



D) Doripenem



(E) Ertapenem **F) Tebipenem**

Şekil 3. Tienamisin (A), imipenem (B), meropenem (C), doripenem (D), ertapenem (E), tebipenem (F) bileşiklerinin kimyasal yapıları (Fotoğraflar PubChem veritabanından alınmıştır, National Library of Medicine, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)

3. Karbapenemlerin etki mekanizması

Karbapenemler, diğer β-laktam antibiyotiklere kıyasla, bakteri hücre duvarından kolayca geçemez. Sefalosporinler ve penisilinler, C6 konumunda bir açilamino grubu içerirken, karbapenemler bu konumda bir hidroksietil grubuna sahip olması, hidroksietil grubunun karboksilik asit ile bir zwitteriyon oluşturmasını ve ilacın bakteriyel porin kanallarından kolayca geçmesini sağlar. Periplazmik boşluğa ulaştıktan sonra, karbapenemler dahil tüm β-laktam antibiyotikler, bakterilerin hücre duvarı sentezinde görev alan PBP (Penisilin Bağlayan Proteinler) adlı enzimlerin aktif bölgesindeki serin amino asit kalıntısını kalıcı olarak açilleyerek (kovalent bağ kurarak) inhibe eder. PBP'ler, bakterilerin hücre duvarında peptidoglikan oluşumunu katalize eden kritik enzimler olup diğer adlandırmalarıyla transglikolazlar, transpeptidazlar ve karboksipeptidazlardır. Karbapenemler, PBP'lerin peptidaz domainin (alanının) inhibitörleri olarak işlev görür ve sonuç olarak peptit çapraz bağlanmasının oluşumunu inhibe eder. Katbapenemlerdeki β-laktam halkası, PBP enziminin doğal substratı olan D-Ala-D-Ala (D-alanil-D-alanin) yapısına çok benzer. Enzim (PBP), antibiyotiği kendi substratı sanarak bağlar. Antibiyotikteki β-laktam halkası açılır ve enzimin aktif bölgesindeki serin amino asidinin hidroksil (-OH) grubuna geri dönüşümsüz (kovalent) olarak bağlanır. Buna *açilasyon* denir. Açil-enzim kompleksi oldukça kararlıdır ve çok yavaş hidroliz olur. Bu durum PBP enzimini kalıcı olarak işlevsiz hale getirir. Hücre duvarı oluşumu, oluşum ve otolizin aynı anda gerçekleştiği dinamik bir süreç olduğundan, PBP'ler inhibe edildiğinde otoliz devam eder. Sonunda peptidoglikan zayıflar ve hücre ozmotik basınç nedeniyle patlar (Lamb, Wiedbrauk & Fairfull-Smith, 2024; Papp-Wallace, Endimiani, Taracila, & Bonomo, 2011). Karbapenemler, geniş spektrumlu aantibiyotiklerdir çünkü çeşitli bakteri türlerinde birçok PBP türüne bağlanabilmektedir (Lamb vd., 2024).

Karbapenemlerin, bakterilerin ürettiği β-laktamaz enzimlerine olan dayanıklılığı, diğer β- laktam antibiyotiklere göre daha yüksektir. Bunun nedeni sahip oldukları hidroksietil grubundan kaynaklanmaktadır. Bakterilerin ürettiği β-laktamaz enzimleri, tüm β-laktam antibiyotikleri açiller ancak karbepenemlerdeki durum hariç enzim-ilaç hibridi hızla hidrolize uğrar ve enzim (β-laktamaz) başka bir ilaç ile tekrar tepkimeye girme olasılığı bulur. Karbapenemler ise, yapısındaki 'hidroksietil grubu' nedeniyle, enzim-ilaç hibridinin hidrolizi son derece yavaş gerçekleşir (su molekülleri enzim-ilaç hibridine yaklaşamaz) ve hidroliz tepkime hızı 10.000 kat daha yavaştır. Bu şekilde adeta enzim (β-laktamaz), karbapenem molekülüne kilitlenir ve işlev göremez hale gelir. Böylece, karbapenemler β-laktamaz inhibitörleri gibi vazife görmüş olur. B-laktamazlar bloke edildiği için, ortamdaki diğer karbapenem molekülleri parçalanmadan bakterinin hücre duvarındaki hedef PBPlere ulaşarak işlevini oluşturmaya devam eder (Lamb vd., 2024; Papp-Wallace vd., 2011).

4. Karbapenemlere direnç mekanizmaları

Gram-negatif bakteriler çeşitli mekanizmalar ile karbapenem antibiyotiklere karşı direnç geliştirmektedir. Bunlardan birincisi, porin proteinleri aracılığıyla dış membran geçirgenliğini azaltarak karbapenemlerin hrdef PBP'lerine ulaşmasını engellemektir. Bu şekilde, porin ekspresyonunun azalması veya porin kaybı, karbapenem direncine yol açmaktadır. Porin kaybı; porinleri veya bunların ekspresyonunu kontrol eden düzenleyici proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla gerçekleşebilir. İkinci mekanizma ise, karbapenemlerin periplazmik alana girdikten sonra buradan aktif olarak dışarı atılmasıdır. Bu süreç; effluks pompa sistemleri aracılığıyla yapılır. Effluks pompa sistemleri, sitoplazmik membran protein taşıyıcısı, periplazmik bir bağlayıcı protein ve dış membran porininden oluşan üç bileşenli (tripartit) bir sistemdir. Effluks pompa sistemlerinin aşırı ekspresyonu, çoklu ilaç direnci (MDR) ile ilişkili karbapenem direncine yol açmaktadır. Üçüncü mekanizma ise; bakterilerin ürettiği enzim aracılı direnç olup, karbapenemleri aktifsizleştiren ve karbapenemaz olarak adlandırılan β-laktamazların üretilmesiyle gerçekleşir. Bu direnç mekanizması, klinik açıdan en önemlisidir. Karbapenemazları kodlayan genlerin, transpozonlar, plazmitler ve diğer mobile genetik elementler aracılığıyla horizontal olarak bakteriler arasında aktarılabildiği bilinmektedir (Du vd., 2018; Elshamy & Aboshanab, 2020; Hamzaoui, Ferjani, & Boutiba-Ben Boubaker, 2025; Meletis, 2016; Queenan & Bush, 2007).

Bir Gram negatif bakteride, bu mekanizmaların farklı kombinasyonlarının bulunması, yüksek düzeyde dirence ve farklı direnç fenotiplerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

5. Karbapenemazlar

Gram negatif bakterilerin ürettiği β-laktamazlar, enzimlerin aminoasit içerikleri ve katalitik özelliklerini temel alan Ambler sınıflandırmasına göre, 4 sınıfta kategorize edilmiştir ve Sınıf A, B, C ve D olarak kodlanmıştır. Sınıf A, C ve D'deki enzimler, β-laktam antibiyotiği yıkımlamak için aktif bölgesinde serin aminoasiti kullanır. Enzimin aktif bölgesindeki serin ile antibiyotik arasında

geçici bir açil-enzim ara ürünü oluşur ve antibiyotiğin halka yapısı açılır. Ardından su molekülü ile deaçillenme gerçekleşir ve açil-enzim arasındaki bağ kopar ve inaktif olmuş β-laktam antibiyotik serbest kalır. Enzim ise tekrar yeni bir antibiyotik molekülüne saldırabilir (He, Lei, Pan, Huang & Zhao, 2020). Sınıf B'deki enzimlerin aktif bölgelerinde serin yerine çinko (Zn^{+2}) iyonu ve diğer metal iyonları vardır ve açil-enzim ara ürünü oluşmaz. Bunun yerine, çinko iyonları su moleküllerini direk olarak aktive ederek, antibiyotiğin β-laktam halkasını hidrolize edip yıkımlar ve antibiyotiği inaktif hale getirir (He vd., 2020; Naas vd., 2017). Sınıf B'deki enzimler ayrıca, alt-sınıf B1, B2 ve B3 diye 3'e ayrılmıştır (Naas vd., 2017).

Diğer bir sınıflandırma, Bush-Jacoby-Medeiros sistemi olarak da bilinen β-laktamazların fonksiyonel sınıflandırılması olup, enzimlerin substrat profilleri ve β-laktamaz inhibitörlerine duyarlılıkları temel alınarak yapılmıştır. Bush-Jacoby-Medeiros sisteminde β-laktamazlar, Grup 1, 2, 3 olmak üzere 3 temel gruba ve çok sayıda alt gruplara ayrılmaktadır. (Bush, Jacoby, & Medeiros, 1995; Bush & Jacoby, 2010; Naas vd., 2017).

Karbapenemazlar, Ambler moleküler sınıflandırmasında Sınıf A, B ve D'de, Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırmasında ise grup 2 (2df ve 2f alt grupları) ve 3'de yer alır (Bush ve Jacoby, 2010; Cantón vd., 2012; Naas vd., 2017).

5.1. Sınıf A'daki karbapenemazlar

Sınıf A'ya bulanan karbapenemazlar, tüm β-laktam antibiyotikleri inaktif hale getirebilir. Sınıf A'daki karbapenemazlar boronik asit ile inaktive edilebilirken, tazobaktam ve klavulanik asit ile kısmen inaktif olur. Bu enzimler, Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırmasında grup 2'nin bir parçası olarak yer alır. Bu enzimlerin genleri, Gram negatiflerin kromozom veya plazmitlerine lokalize olmuş olabilir. Bu enzimleri kodlayan genlerden NmcA (non- metallo carbapenemase A), SME (*Serratia marcescens* enzyme), SFC-1 (*Serratia fonticola* carbapenemase), BIC-1 (Bicêtre carbapenemase), PenA (penicillinase from *Pseudomonas cepacia*), FPH-1 (from *Francisella philomiragia*) ve SHV (natural class A β-lactamase of *K. pneumoniae*) kromozomlarda bulunur. Hem kromozom hem de plazmitlerde lokalize olabilen genler ise KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), GES (Guiana extended spectrum β-lactamase) ve IMI (Imipenem-hydrolyzing β-lactamase)'dir. FRI-1 (from *Enterobacter cloacae*) and VCC-1 (from *Vibrio cholerae*) ise plazmitlere lokalize olmuş karbapenemaz genlerindendir (Meletis, 2016; Ramírez-Castillo, Guerrero-Barrera & Avelar-González, 2023). Rapor edilen β- laktamazların yayınlandığı web sitesinde (http://bldb.eu/ ; Beta-lactamase Database)(Naas vd., 2017) sınıf A karbapenemazların güncel varyant sayıları şöyledir: NmcA 1, SME 6, SFC 3, BIC 2, FPH 1, KPC 281 (bir kısmı ESBL olmak üzere), GES 69 (bir kısmı ESBL olmak üzere), IMI 30, FRI 12, VCC 1 adettir (Alvisi vd., 2025; Naas vd., 2017; Queenan & Bush, 2007; Ramírez-Castillo vd., 2023). Bu veri tabanında, karbapemenemaz aktiviteye sahip daha az sıklıkta belirlenen enzimlerrin bazıları ve varyant sayıları ise; PenA 39, FLC 1, CRH 4, CRP 2, BKC 2, AXC 8 ve GPC 1 adettir (Naas vd., 2017).

5.2. Sınıf B'deki karbapenemazlar

Sınıf B'deki karbapenemazlar, Bush–Jacoby–Medeiros sınıflandırmasının 3. fonksiyonel grubunda yer alır. Aztreonam hariç tüm β-laktam antibiyotikleri hidrolize edebilmekte ancak β- laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilememektedir. Ancak, in vitro ortamda ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) ve dipikolinik asit (DPA) gibi metal şelatörleri tarafından inaktif edilirler. Bu gruptaki β-laktamazlar, aktif kısımlarında, Sınıf A, C ve D'deki β-laktamazlarınkinden farklı olarak çinko bulundurdukları için, yaygın olarak metallo β-laktamazlar (MBL) olarak da isimlendirilmektedir. Sınıf A, C ve D β-laktamazlar ise, serin β-laktamazlar olarak adlandırılmaktadır (Alvisi vd., 2025; Queenan & Bush, 2007).

Aminoasit dizi benzerliğine dayalı olarak MBL'ler üç alt sınıfa ayrılabilir: B1, B2 ve B3. B1 ve B3 enzimleri, bağlanma bölgelerinde iki adet Zn2+ iyonu içerir ve daha geniş bir β-laktam hidrolitik aktivite spektrumuna sahiptir. MBL ailesi genel olarak NDM (New Delhi metallo-β-lactamase), VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase), IMP (Imipenem-resistant Pseudomonas carbapenemases), GIM (German imipenemase), SIM (Seoul imipenemase), VMB-1 (Vibrio MBL), VAM-1 (*Vibrio alginolyticus* metallo-β-lactamase), SPM (São Paulo metallo-β-lactamase), DIM-1 (Dutch imipenemase-1), KHM-1 (Kyorin University Hospital MBL-1), TMB (Tripoli MBL-1), FIM (Florence imipenemase), SFH-1 (*Serratia fonticola* carbapenem hydrolase), AIM (Adelaide imipenemase), LMB-1 (Linz metallo-β-lactamase), CAM (Central Alberta metallo-β-lactamase), Hamburg metallo-β-lactamase (HMB) ve CphA (Carbapenem hydrolysing, Acinetobater) enzimlerini kapsar (Alvisi vd., 2025; Naas vd., 2017; Ramírez-Castillo vd., 2023). NDM genleri hem kromozomlarda hem de plazmitlerde lokalize olabilirken, diğerlerinin plazmitlerde kodlandığı belirlenmiştir. Rapor edilen β-laktamazların güncel varyant sayıları ise; NDM 93, VIM 96, IMP 110, GIM 3, SIM 2, VMB 1, VAM 1, SPM 1, DIM 1, KHM 1, TMB 2, FIM 1, SFH 2, AIM 2, LMB 2, CAM 2, HMB 3 ve CphA 17 adettir (Naas vd., 2017). Bu veri tabanında listelenmiş olan ve daha az rastlanan diğer karbapenemazlardan bazıları ve belirlenmiş varyant sayıları: CGB 1, EBR 6 ve POM 2'dir (Naas vd., 2017).

5.3. Sınıf D'deki karbapenemazlar

Bu gruptaki karbapenemazlar, oksasilini yıkımladıklarından dolayı OXA tipi olarak adlandırılmıştır. Sınıf A'daki enzimler gibi aktif kısmında serin bulunmaktadır. Bush–Jacoby–Medeiros sınıflandırmasında grup 2'de bulunurlar. Sınıf D'deki karbapenemazlar, karbapenemler üzerine zayıf hidrolitik etki gösterir. Oksasilin, metisilin ve kloksasilini hidroliz etme yeteneklerine ek olarak karbapenemlere karşı yavaş ve geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı zayıf bir aktivite gösterirler. Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi β-laktamaz inhibitörleri ve EDTA ile inhibe olmazlar, ancak avibaktam olarak adlandırılmış olan β-laktamaz inhibitörü ile inhibe olurlar (Alvisi vd., 2025).Güncel verilere göre, OXA tipi karbapenemazlar, toplam 12 alt gruba ayrılmıştır. Bunlar, (a) OXA-23, (b) OXA-24/OXA40, (c) OXA-48, (d) OXA-51, (e) OXA-58, (f) OXA-

134a, (g) OXA-143, (h) OXA-211, (i) OXA-213, (j) OXA-214, (k) OXA-229 ve (l) OXA-235, OXA-181 and OXA-497'dir (Higgins, Poirel, Lehmann, Nordmann, & Seifert, 2009; Higgins vd., 2013;; Poirel & Nordman, 2006; Poirel, Figueiredo, Cattoir, Carattoli, & Nordmann, 2008; Ramírez-Castillo vd., 203; Woodford vd., 2006). Günümüze kadar Gram-negatif bakterilerde tanımlanmış OXA tipi β-laktamazların bir kısmı ise karbapenemlere karşı etkisizdir, bir başka ifadeyle karbapenemaz özelliğinde değildir. Bunlar, geniş spektrumlu β-laktamaz (GSBL, extended-spectrum β-lactamase-ESBL) olarak adlandırılmaktadır (Queenan & Bush, 2007; Walther-Rasmussen & Høiby, 2006). Rapor edilen β-laktamazların yayınlandığı web sitesinde, OXA sınıfından tüm β-laktamaz varyantlarının güncel varyant sayıları 1418'dir (Naas vd., 2017).

Sınıf C'deki β-laktamazlar ise karbapenemaz olarak kabul edilmezler ancak izolat tarafından yoğun bir şekild,e üretildiklerinde (overexpression), zayıf karbapenemaz etkinliği gösterebildikleri bilinmektedir (Babic, Hujer, & Bonomo, 2006; Philippon, Arlet, Labia, & Iorga, 2022; Rasmussen & Bush, 1997; Walther-Rasmussen & Høiby, 2006). Araştırmalar, *Acinetobacter baumannii* izolatlarında porin kaybı ile birlikte Sınıf C β-laktamazların aşırı üretiminin karbapenem direncine yol açtığını göstermiştir (R2 loop ta delasyonu olan ve imipeneme düşük bağlanma affinitesi gösteren doğal genişlemiş spektrum Sınıf C β-laktamaz üretimi ile)(Philippon vd., 2022). Örneğin, ACT-1 ve ACT-28, CMY-2 ve CMY-10 enzimlerinin çok zayıf karbapenemaz aktivitesine sahip olduğu ve bu enzimlerin porinlerin mutasyonu veya kaybı sonucu dış zar geçirgenliği azalmış suşlarda, karbapenemlere karşı klinik düzeyde direnç ürettiği gösterilmiştir. Bu dış zar geçirgenliğinin azalmasına bağlı olarak, antibiyotiğin hücre içine girişinin kısıtlanması ve içeri sızabilen az miktardaki karbapenem ise bu AmpC enzimleri tarafından kolayca yıkımlanabilmesi ile gerçekleşmektedir. Sonuç olarak, bu iki mekanizmanın bakteride birlikte çalışması, klinik düzeyde karbapenem direncinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanabilmektedir (Mammeri, Guillon, Eb, & Nordmann, 2010; Philippon vd., 2022; Stewart, Toth, Bhattacharya, Smith, & Vakulenko, 2025). Ayrıca, bir çalışma, *A. baumannii*'deki ADC-1 β-laktamazın mutasyonunun (üç amino asit değişimi) karbapenemlere karşı yüksek düzeyde direnç sağlayabileceğini göstermiştir (Stewart vd., 2025).

6. Karbapenemaz üreten önemli Gram negatif bakteriler

6.1. Enterobacterales

Enterobacterales takımındaki bakterilerde A sınıfı karbapenemaz enzimleri arasında, KPC en önemli enzimdir ve "beş büyük" karbapenemaz arasında yer alır. Plazmidlerin horizontal gen transferi ile Enterobacterales üyeleri arasında yayılmış ve küresel çapta önemli bir sağlık tehdidi haline gelmiştir. KPC enziminin yaygın tespit edildiği Enterobacterales üyeleri *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Proteus* spp ve *Morganella* spp. dir (Alvisi vd., 2025).

B sınıfı karbapenemazlar arasında NDM, Enterobacterales üyelerinde en sık belirlenenidir. En sık *K. pneumoniae, E. coli* ve *Enterobacter cloacae* kompleksi türlerinin ürettiği görülmektedir. NDM genleri hem kromozomda hem de plazmitlerde bulunabilmekte ve horizontal gen transferi ile türler arasında aktarılabilmektedir. Enterobacterales'te NDM geni taşıyan en az 20 tip plazmit olduğu bildirilmiştir (Alvisi vd., 2025).

B sınıfı karbapenemaz üyelerinden VIM, *Pseudomonas aeruginosa* ile ilişkili karbapenemaz olsa da, VIM-1 benzeri enzimlerin, özellikle de VIM-4'ün, başta *Enterobacter* spp. ve *E. coli* olmak üzere Enterobacterales üyelerinde de bulunduğu bildirilmiştir (Alvisi vd., 2025).

IMP karbapenemaz temel olarak en sık *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp' de belirlense de, Enterobacterales üyelerinde (özellikle *Enterobacter* spp.) varlığı belirlenmiştir (Alvisi vd., 2025)

Enterobacterales'lerde, başlıca D sınıfı karbapenemaz, OXA-48 benzeri (OXA-48-like) enzimlerdir. OXA-48 varyantı ilk kez, 2001 yılında Türkiye'de klinik bir örnekten izole edilen *K. pneumoniae*'de tanımlanmıştır. Enterobacterales üyeleri arasında temel yayılma mekanizması plazmit aracılı horizontal gen transferidir. *K. pneumoniae* 'de OXA-48 benzeri karbapenemaz gen varyantı taşıyan 190'dan fazla plazmit tipi belirlenmiştir. *K. pneumoniae*'nin yanısıra *E. coli* ve *E. cloacae* kompleksinde de OXA-48 benzeri enzim varyantları tespit edilmiştir (Alvisi vd., 2025).

EFSA'nın 2025 yılındaki 30 Avrupa ülkesindeki, çoğunlukla gıda amaçlı yetiştirilen hayvanları içeren raporunda, 14 ülkede karbapenemaz üreten Enterobacterales belirlendiği belirtilmiştir. Karbapenemaz genleri, başta *E. coli, E. cloacae* kompleksi, *K. pneumoniae* kompleksi ve *Salmonella Infantis* izolatları olmak üzere diğer Enterobacterales familyalarında da tespit edilmiştir. Enterobacterales üyelerinde en sık bildirilen genlerin VIM-1, OXA-48 ve OXA-181 olduğu, bunları NDM-5 ve IMI-1 izlediği bildirilmiştir. Daha az yaygın olan genler NDM-1, OXA-162, GES-5, IMI-3 ve KPC-3 olduğu ve tek bakteri izolatında birden fazla genin bir arada bulunmasının nadiren tespit edilen durum olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, *Klebsiella oxytoca* kompleksi, Infantis dışı *Salmonella enterica* serovarları ve diğer çeşitli cinslere ait türler de sporadik bildirimlerde yer almıştır. Genel olarak, *E. coli* dışındaki türlere ilişkin veriler sınırlı görüldüğü belirtilmiştir (EFSA BIOHAZ Panel, 2025).

Gıda amaçlı yetiştirilen Almanya'daki çiftlik hayvanlarındaki Enterobacterales üyeleri arasında en yaygın karbapenemaz enzimi VIM-1 olduğu belirtilmiştir. Almanya'da, domuz ve tavuk çiftliklerinden VIM-1 üreten *S. enterica* ve *E. coli*, ABD'de domuz çiftliğinden izole edilen Enterobacterales üyelerinde IMP-27, Almanya'da domuzlardan izole edilen *E. coli*'de OXA-48 benzeri ve OXA-181, İtalya'da domuzlardan izole edilen *E. coli*'de OXA-181, Çin'de broyler tavuklardan izole edilen *E. coli* ve *P. mirabilis* izolatlarında NDM-1, Mısır'da ördeklerden izole edilen *P. mirabilis*'te OXA-1, NDM ve KPC genleri, sığır'dan izole edilen *E. coli*'de OXA-48, OXA-181, OXA-7 ve OXA-10, ABD'de sığırlardan izole edilen *K. pneumoniae*'de KPC-2, Güney Afrika'da sığırlardan izole edilen *E. coli, P. mirabilis, K. pneumoniae* ve *Salmonella* spp. de KPC, NDM, GES, OXA−48, VIM, OXA-23, Tunus'ta buzağıdan izole edilen *E. coli*'de IMP ve OXA-48, İtalya'da sığırdan izole edilen *E. coli*'de OXA-181 ve OXA-48, İspanya'da sığırdan izole edilen *E. coli*'de NDM-1, Çin'deki üç süt ineğinden izole edilen üç *E. coli* izolatında NDM-5 geni tespit edilmiştir. Ayrıca, Çin'deki domuzlardan elde edilen bir *E. coli* izolatında NDM-20 varyantı tespit edilmiştir (Ramirez-Castillo vd., 2023;Taggar, Attiq Rehman, Boerlin, & Diarra, 2020). Portekiz'de evcil hayvanlardan 1 adet OXA-181-üreten *K. pneumoniae*, 3 adet KPC-3 üreten *K. pneumoniae* ve 1 adet OXA-48 üreten *E. coli* tanımlanmıştır (Moreira da Silva vd., 2024; Ramirez-Castillo vd., 2023). Köck vd. (2018), 1980 ile 2017 arasındaki pubmed'te yayınlanmış çeşitli ülkelerde yapılmış araştırmaları derlediği yayınında, kümes hayvanları ve etleri, domuz ve domuz eti, sığır veya çiğ süt, ve çeşitli deniz ürünlerinde tespit edilen karbapenemaz üreten Enterobactericeae (*Escherichia* spp.*, Klebsiella* spp.*, Enterobacter* spp.*, Salmonella* spp.*, Shigella* spp.*, Citrobacter* spp. ve *Cronobacter* spp.*)* ve Morganellaceae (*Morganella* spp., *Proteus* spp., *Providensia* spp.) üyelerini ve taşıdıkları gen sınıflarını listelemiştir. Bunlar *Citrobacter* spp. (IMP, NDM), *Cronobacter sakazakii* (NDM), *Enterobacter* spp. (IMP), *E. coli* (NDM, VIM, OXA, IMP), *K. oxytoca* (IMP, NDM), *K. pneumoniae* (KPC, NDM, OXA), *Morganella* spp. (IMP), *Proteus* spp. (IMP), *Providencia* spp. (IMP) ve *Salmonella* spp. (VIM, KPC, NDM). Hindistan'da yapılan bir çalışmada, buffalodan izole edilen *Citrobacter freundii*'de IMP ve *K. pneumoniae'*de VIM, köpekten izole edilen *E. coli*'den OXA-48, IMP ve VIM, ve *C. freundii*'den VIM genleri tespit edilmiştir (Arun vd., 2022). Mısır'da kedi ve köpekten izole edilen Enterobacterales izolatlarında en yaygın OXA-181 belirlenmiş, bunları IMP, OXA-48-like, KPC, VIM ve NDM takip etmiştir. Belirlenen varyantlarında KPC-2, IMP-1, VIM-1, NDM-1 ve NDM-5 olduğu bildirilmiştir (Tartor vd., 2024). Ramirez-Castillo vd. (2023) derleme makalesinde, Kanada'da karideslerden izole edilen *E. cloacae* ve *E. aerogenes* izolatlarında IMI-1, İtalya'da Venüs midyesinden izole edilen *E. coli*'de VIM-1, Hindistan'da balıktan izole edilen *K. pneumoniae* ve *E. coli*'den NDM-1, Hollanda'da beyaz karidesten ixole edilen *E. cloaceae*'de IMI-2, Mısır'da Tilapia balığından izole edilen *E. coli*'de OXA-48 varyantlarının tespit edildiği bildirilmiştir.

6.2. *Acinetobacter* spp.

Acinetobacter cinsindeki türlerde enzimatik karbapenem direnci; belirli D sınıfı β-laktamazlar (OXA'lar), B sınıfı metallo-β-laktamazlar ve A sınıfı β-laktamazlar tarafından oluşturulmaktadır **(**Müller vd., 2023; Poirel, Bonnin, & Nordmann, 2011). Enzim aracılı karbapenem direnci, Acinetobacter izolatlarında en çok OXA-23-like, OXA-24/40-like, OXA-58-like, OXA-143-like ve OXA-235-like olarak gruplandırılmış olan D sınıfı β-laktamazların hidrolitik etkisiyle oluşmaktadır. Daha düşük sıklıkla, IMP, NDM, SIM ve VIM gibi B sınıfı metallo-β-laktamazlar ve, KPC ve GES gibi A sınıfı β-laktamazlar tarafından sağlanmaktadır. Ayrıca *A. baumannii*'de bulunan intrinsic OXA-51 benzeri karbapenemazın bazı varyantları, ISAbaI aracılığıyla aşırı ekspresyona uğrayabilmekte ve bu intrinsik karbapenem direncine neden olmaktadır (Higgins vd., 2009; Higgins vd., 2013; Müller vd., 2023; Poirel, Bonnin & Nordmann, 2011; Turton vd., 2006). Acinetobacter'lerde B sınıfı β-laktamazlar yüksek seviyede karbapenem direnci sağlamaktadır ve VIM, IMP, SIM ve NDM enzim varyantlarının rol oynadığı görülmektedir. A sınıfı hidrolitik etkili β-laktamazlar ise nadiren karbapenem dirençli Acinetobacter'lerde belirlenmiştir ve KPC ve GES tipi enzim varyantlarının neden olduğu görülmektedir (Poirel vd., 2011).

Hayvanlardan izole edilen karbapenemaz üreten Acinetobacter'lerde, karbapenemaz enzimlerinin varyantlarına rastlanmıştır. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda, balıktan ve istridyeden izole edilen *A. baumannii*'de OXA-23, domuzdan izole edilen *A. baumannii* ve broyler tavuklardan izole edilen *Acinetobacter lwoffi*'de NDM-1 ve broylerden izole edilen *A. baumannii*'de OXA-58, sığırdan izole edilen *Acinetobacter indicus*-like izolatında OXA-23, sığırdan izole edilen *A. baumannii* izolatlarında OXA-497, OXA-72, OXA-23, NDM-1 ve IMP, göçmen kuşlardan izole edilen *A. baumanni*'den OXA-72, evcil kedi ve köpekten izole edilen *A. baumannii* ve *Acinetobacter pittii*'den OXA-23, *Acinetobacter proteolyticus*'tan OXA-58, *Acinetobacter johnsonii*'den NDM-1 ve OXA-58, *Acinetobacter radioresistens*'den NDM-1, sığırdan izole edilen *Acinetobacter* genomospecies 15TU izolatlarında OXA-23 varlığı rapor edilmiştir (Harada vd., 2026; Leelapsawas vd., 2022; Narciso vd., 2020; Pehlivanoglu, 2026; Poirel vd., 2012; Ramírez-Castillo, vd., 2023; Silva, Menezes, Marques, & Pomba, 2022; Zaher, 2026).

6.3. *Pseudomonas* spp.

Pseudomonas cinsi bakterilerin, özellikle *P. aeruginosa*'nın, Ambler sınıfı A, B ve D karbapenemazları ürettiği belirlenmiştir. Sınıf A'dan GES ve KPC, Sınıf B'den CAM, DIM, FIM, GIM, HMB, IMP, NDM, SIM, SPM ve VIM ve Sınıf D'den OXA varyantlarını ürettiği belirlenmiştir (Hammoudi Halat & Ayoub Moubareck, 2022).

Bugüne kadar çiftlik hayvanlarından izole edilen Pseudomonas'larda karbapenemaz enzim varyantlarının bildirildiği rapor sayısı Enterobacterales ve *Acinetobacter* spp. için bildirilen raporlara oranla daha azdır. Lübnan'da sığırlardan izole edilen *P. aeruginosa*'da VIM-2 (Al Bayssari, Dabboussi, Hamze, & Rolain, 2015), Kanada'da kalamardan izole edilen *Pseudomonas*

fluorescens-like türünde VIM-2, İtalya'da domuzlardan izole edilen *Pseudomonas oryzihabitans* ve *P. aeruginosa*'da OXA-486, OXA-396, OXA-50, Kanada'da deniz ürünlerinden izole edilen *Pseudomonas putida*'da OXA-48, Çin'de tavuktan izole edilen *P. putida*'da NDM-like (NLM), Yunanistan'da kediden izole edilen *P. aeruginosa*'da NDM-1 ve Mısır'da bufalo ve sığırdan izole edilen *P. aeruginosa*'da KPC, OXA-48, NDM varyantları tespit edilmiştir. Çin'de broyler tavuklarda OXA-246, OXA-904, PDC-374, AFM-1, yumurtacı tavuklarda OXA-1018, PDC-121, OXA-50, PDC-374, ördekte OXA-486, PDC-374, kazda OXA-1025 ve PDC-55 üreten *P. aeruginosa*, ABD'de bir köpekte VIM-80 ve GES-9 varyantlarını beraber taşıyan *P. aeruginosa*, Cezayir'de kedi ve köpeklerden PAO, OXA-494, OXA-50 ve OXA-396 üreten *P. aeruginosa*, Pakistan'da köpeklerden VIM, NDM, KPC, ve IMP üreten *P. aeruginosa*, Brezilya'da ve Kore'de köpeklerden VIM-2 üreten *P. aeruginosa* identifiye edilmiştir. Yabani hayvanlarda yapılan çalışmalarda, Portekiz'de kırmızı geyikten izole edilen *P. aeruginosa*'da PAO, PDC-24, ve OXA-486 belirlenmiştir. (Ahsan vd., 2026; Badis vd., 2025; Li vd., 2025; Lysitsas vd., 2025; Price vd., 2024; Ramírez-Castillo vd., 2023). Brezilya'da yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, sığır, köpek, koyun, at ve tavşandan karbapenem dirençli 83 *P. aeruginosa* izole edilmiş ve bunların 34.9%'unde KPC-2, %9.6'sında SPM-1, %8.4'ünde NDM-1, %3.6'sında VIM-2, %1.2'sinde IMP-1 varyantları belirlenmiştir, birden fazla varyant taşıyanların oranının %7.2 olduğu ve en çok tespit edilen kombinasyonunun KPC-2 + SPM-1 olduğu gösterilmiştir (Kawasaki vd., 2026).

6.4. Diğer Gram negatif bakteriler

Enterobacterales, *Acinetobacter* spp ve *Pseudomonas* spp. dışında, hayvanlardan izole edilen diğer Gram negatif bakterilerde de karbapenem direnci ve bu direnci oluşturan karbapenemaz enzimleri belirlenmiştir. Ramirez-Castillo vd. (2023) derleme makalesinde Enterobacterales, *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. dışındaki bakterilerde belirlenen karbapenemaz genlerini listelemiştir. Buna göre, Kanada'da karidesten izole edilen *Vibrio cholerae*'da VCC-1, çeşitli deniz canlılarından (Kalamar, deniz hıyarı, deniz ürünleri karışımı, midye) izole edilen *Stenotrophomonas* spp., *Myroides odoratimimus* ve *Stenotrophomonas maltophilia*'da OXA-48, Fransa'da karidesten izole edilen *Vibrio parahaemolyticus*'ta NDM-1, Tayvan da deniz kulağı ve sert kabuklu istridyeden izole edilen *Shewanella algae*'de OXA-55, İtalya'da balıktan izole edilen *S. algae*'de OXA-55, Çin'de tavuktan izole edilen *Alcaligenes faecalis*'de NDM-1 varlığı belirlenmiştir (Ramirez Castillo vd., 2023). Kore'de sert kabuklu midyeden izole edilen *V. diabolicus* türlerinde OXA tipi karbapenemaz, Fransa'da martılardan izole edilen *V. cholerae* (O1 ve O139 serotipinde olmayan)'da VIM-1 ve VIM-4, ve karidesten (ithal) izole edilen *V. parahaemolyticus*'ta NDM-1, Çin'de karideslerden izole edilen *V. alginolyticus*'ta VMB-1 ve VAM-1 ve *Vibrio diabolicus*'ta VMB-2, Çin Shenzhen'de karidesten izole edilen *V. alginolyticus*'ta NDM-1 ve VIM-1 karbapenemaz genleri belirlenmiştir (Goh vd., 2022). Hindistan'da köpekten

izole edilen *S. maltophida* izolatlarında OXA-48, KPC, NDM genleri belirlenmiştir (Rajeev vd., 2025).

Kore'de, Güney Amerika kunduzundan izole edilen *Aeromonas* spp.'da CphA-like (Lim vd., 2019), Vietnam'da tatlı su nehir balığından izole edilen *Aeromonas* spp.'den NDM-1 (Yamaguchi vd., 2024), ADB de sığırlarda belirlenen *Aeromonas* spp.'de CphA-like variantı (Webb vd., 2016), Portekiz'de kızıl geyikden izole edilen Aeromonaslar'da CphA (Dias vd., 2014), Fransa'da balık ve balık çiftliğinden izole edilen *Aeromonas* spp.'de KPC-3 ve IMP-2 genleri belirlenmiştir (Hayatgheib vd., 2021).

7. Sonuç ve öneriler

Evcil hayvanlarda karbapenem antibiyotikler kullanılmıyor olsa da, hayvanların gerek mikrofloralarındaki Gram negatiflerde gerekse hayvanlarda enfeksiyon oluşturan Gram negatiflerde karbapenemaz enzimlerinin tespit edilmesi, halk sağlığı, hayvan sağlığı ve gıda güvenliği açısından risklerin olduğunu işaret etmektedir. Hayvanlarda karbapenemaz üreten Gram-negatiflerin bulunması, insanlardan bulaşması sonucu veya hayvanlarda kullanılan çeşitli antibiyotiklerin karbapenemaz geni bulunan plazmitler üzerinde seçici baskı oluşturması şeklinde açıklanmaktadır. Bu yüzden, veteriner hekimlik alanında rastgele/keyfi antibiyotik kullanımlarının kontrol altına alınması önemlidir. Ayrıca, ülkelerin insan, hayvan ve gıdalardaki karbapenemaz üreten bakterilerin prevalansını ve bu bakterilerdeki karbapenemaz enzim çeşitliliğini sürekli bilimsel çalışmalarla izlemesi, hayati önemi arz etmektedir.

KAYNAKLAR

Ahsan, H., Hussain, R., Nawaz, Z., Aslam, M. A., Ahmad, M. Z., Aslam, B., ... & Siddique, A. B. (2026). Molecular detection of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from canine skin infections. *Veterinarski arhiv 96* (3), 251-259. doi: 10.24099/vet.arhiv.2980

Al Bayssari, C., Dabboussi, F., Hamze, M., & Rolain, J. M. (2015). Emergence of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in livestock animals in Lebanon. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, *70*(3), 950-951. doi: 10.1093/jac/dku469

Alvisi, G., Curtoni, A., Fonnesu, R., Piazza, A., Signoretto, C., Piccinini, G., Sassera, D., & Gaibani, P. (2025). Epidemiology and genetic traits of carbapenemase-producing Enterobacterales: A global threat to human health. *Antibiotics*, *14*(2), 141. doi: 10.3390/antibiotics14020141

Armstrong, T., Fenn, S. J., & Hardie, K. R. (2021). JMM Profile: Carbapenems: a broad-spectrum antibiotic. *Journal of medical microbiology*, *70*(12), 001462. doi: 10.1099/jmm.0.001462

Arun, A., Jaiswal, U., Tripathi, S., Singh, A. P., Choudhury, S., & Prabhu, S. N. (2022). Surveillance of carbapenem-resistant gram-negative bacteria from animal sources in Mathura region, Uttar Pradesh, India. *Exploratory animal and medical research*, *12*(1): 91-98. doi: 10.52635/eamr/12.1.91-98

Babic, M., Hujer, A. M., & Bonomo, R. A. (2006). What's new in antibiotic resistance? Focus on β-lactamases. *Drug resistance updates*, *9*(3), 142-156. doi: 10.1016/j.drup.2006.05.005

Badis, A., Heleili, N., Merradi, M., Ayachi, A., Martino, P. A., Meroni, G., & Soggiu, A. (2025). Outbreak of carbapenem-resistant high-risk clone ST244 of *Pseudomonas aeruginosa* in dogs and cats in Algeria. *Antibiotics*, *14*(3), 230. doi: 10.3390/antibiotics14030230

Bush, K., Jacoby, G. A., & Medeiros, A. A. (1995). A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *39*(6), 1211-1233. doi: 10.1128/aac.39.6.1211

Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010). Updated functional classification of β-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *54*(3), 969-976. doi: 10.1128/aac.01009-09

Cantón, R., Akóva, M., Carmeli, Y., Giske, C. G., Glupczynski, Y., Gniadkowski, M., Livermore, D. M., Miriagou, V., Naas, T., Rossolini, G. M., Samuelsen, Ø., Seifert, H., Woodford, N., Nordmann, P., & European Network on Carbapenemases (2012). Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and*

Infectious Diseases, *18*(5), 413–431. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03821.x

Dias, C., Serra, C., Simões, L., Simões, M., Martinez-Murcia, A., & Saavedra, M. J. (2014). Extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing *Aeromonas* spp. in wild animals from Portugal. *The veterinary record, 174*, 532. doi: 10.1136/vr.101803

Du, D., Wang-Kan, X., Neuberger, A., Van Veen, H. W., Pos, K. M., Piddock, L. J., & Luisi, B. F. (2018). Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. *Nature reviews microbiology*, *16*(9), 523-539. doi: 10.1038/s41579-018-0048-6

EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards), Allende, A., Álvarez-Ordóñez, A., Bortolaia, V., Bover-Cid, S., De Cesare, A., Dohmen, W., Guillier, L., Herman, L., Jacxsens, L., Mughini-Gras, L., Nauta, M., Ottoson, J., Pérez-Rodríguez, F., Skandamis, P., Suffredini, E., Argüello, H., Bengtsson-Palme, J., Carattoli, A., … Peixe, L. (2025). Occurrence and spread of carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE) in the food chain in the EU/EFTA. Part 1: 2025 update. *EFSA journal*, 23(4), e9336. doi: 10.2903/j.efsa.2025.9336

Elshamy, A. A., & Aboshanab, K. M. (2020). A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future science OA*, *6*(3). doi: 10.2144/fsoa-2019-0098

Goh, J. X. H., Tan, L. T.-H., Law, J. W.-F., Khaw, K.-Y., Ab Mutalib, N.-S., He, Y.-W., Goh, B.-H., Chan, K.-G., Lee, L.-H., & Letchumanan, V. (2022). Insights into carbapenem resistance in *Vibrio* species: Current status and future perspectives. *International journal of molecular sciences*, *23*(20), 12486. doi: 10.3390/ijms232012486

Hammoudi Halat, D., & Ayoub Moubareck, C. (2022). The intriguing carbapenemases of *Pseudomonas aeruginosa*: Current status, genetic profile, and global epidemiology. *The Yale journal of biology and medicine*, *95*(4), 507–515

Hamzaoui, Z., Ferjani, S., & Boutiba-Ben Boubaker, I. (2025). Insights into non-enzymatic carbapenem resistance: role of porin alterations among *Klebsiella pneumoniae*. In Antimicrobial Resistance - New Insights. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.114946

Harada, S., Matsuda, M., Hosoi, Y., Toyama, T., Kawanishi, M., & Sekiguchi, H. (2026). Genetic characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. isolated from diseased companion animals in Japan. *Antibiotics*, *15*(4), 329. doi: 10.3390/antibiotics15040329

Hayatgheib, N., Calvez, S., Fournel, C., Pineau, L., Pouliquen, H., & Moreau, E. (2021). Antimicrobial susceptibility profiles and resistance genes in genus

Aeromonas spp. isolated from the environment and rainbow trout of two fish farms in France. *Microorganisms*, *9*(6), 1201. doi: 10.3390/microorganisms9061201

He, Y., Lei, J., Pan, X., Huang, X., & Zhao, Y. (2020). The hydrolytic water molecule of Class A β-lactamase relies on the acyl-enzyme intermediate ES* for proper coordination and catalysis. *Scientific reports*, *10*(1), 10205. doi: 10.1038/s41598-020-66431-w

Higgins, P. G., Poirel, L., Lehmann, M., Nordmann, P., & Seifert, H. (2009). OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D β-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *53*(12), 5035-5038. doi: 10.1128/aac.00856-09

Higgins, P. G., Pérez-Llarena, F. J., Zander, E., Fernández, A., Bou, G., & Seifert, H. (2013). OXA-235, a novel class D β-lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii. Antimicrobial agents and chemotherapy*, *57*(5), 2121-2126. doi: 10.1128/aac.02413-12

Kawasaki, M. L., Costa, J. D. S., Vieira, E. S., Silva, A. C. B. A., Vani, C. R. A., Caldeira, A. C. L., Araujo, A. R. M. & Dutra, V. (2026). Carbapenemase genes surveillance in *Pseudomonas aeruginosa* from domestic animals: A five-year study from Brazil's midwest region. *Veterinary medicine international*, *2026*(1), 8246667. doi: 10.1155/vmi/8246667

Köck, R., Daniels-Haardt, I., Becker, K., Mellmann, A., Friedrich, A. W., Mevius, D., ... & Jurke, A. (2018). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. *Clinical microbiology and infection*, *24*(12), 1241-1250. doi:10.1016/j.cmi.2018.04.004

Lamb, M. A., Wiedbrauk, S., & Fairfull-Smith, K. E. (2024). Approaches to enhance the antimicrobial activity of carbapenems within bacterial biofilms. *RSC pharmaceutics*, *1*(4), 622-644. doi: 10.1039/d4pm00141a

Leelapsawas, C., Yindee, J., Nittayasut, N., Chueahiran, S., Boonkham, P., Suanpairintr, N., & Chanchaithong, P. (2022). Emergence and multi-lineages of carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex from canine and feline origins. *Journal of veterinary medical science*, *84*(10), 1377-1384. doi: 10.1292/jvms.22-0276

Li, C.A., Gogoi-Tiwari, J., Wang, J. You, Z. Y., Duan, X. X., Li, Y., & Liu, B. T. (2025). Genetic and virulence analysis of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in farm animals in Shandong province, China: implications for human health. *BMC microbiology 26*, 50. doi: 10.1186/s12866-025-04558-4

Lim, S. R., Lee, D.-H., Park, S. Y., Lee, S., Kim, H. Y., Lee, M.-S., Lee, J. R., Han, J. E., Kim, H. K., & Kim, J. H. (2019). Wild Nutria (*Myocastor coypus*) is a

potential reservoir of carbapenem-resistant and zoonotic *Aeromonas* spp. in Korea. *Microorganisms*, *7*(8), 224. doi: 10.3390/microorganisms7080224

Lysitsas, M., Triantafillou, E., Chatzipanagiotidou, I., Triantafillou, A., Agorou, G., Filippitzi, M. E., Giakountis, A., & Valiakos, G. (2025). Companion animals as reservoirs of multidrug resistance—A rare case of an XDR, NDM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* strain of feline origin in Greece. *Veterinary sciences*, *12*(6), 576. doi: 10.3390/vetsci12060576

Mammeri, H., Guillon, H., Eb, F., & Nordmann, P. (2010). Phenotypic and biochemical comparison of the carbapenem-hydrolyzing activities of five plasmid-borne AmpC β-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *54*(11), 4556-4560. doi: 10.1128/aac.01762-09

Meletis, G. (2016). Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Therapeutic advances in infectious disease*, *3*(1), 15-21. doi:10.1177/2049936115621709

Moreira da Silva, J., Menezes, J., Fernandes, L., Santos Costa, S., Amaral, A., & Pomba, C. (2024). Carbapenemase-producing Enterobacterales strains causing infections in companion animals-Portugal. *Microbiology spectrum*, *12*(4), e03416-23. doi: 10.1128/spectrum.03416-23

Müller, C., Reuter, S., Wille, J., Xanthopoulou, K., Stefanik, D., Grundmann, H., Higgins PG, & Seifert, H. (2023). A global view on carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. *MBio*, *14*(6), e02260-23. doi. 10.1128/mbio.02260-23

Naas, T., Oueslati, S., Bonnin, R. A., Dabos, M. L., Zavala, A., Dortet, L., Dortet, L., Retailleau, P., Iorga, B. I. (2017). Beta-lactamase database (BLDB)–structure and function. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 32 (1): 917-919. doi: 10.1080/14756366.2017.1344235

Narciso, A. C., Martins, W. M., Almeida, L. G., Cayô, R., Santos, S. V., Ramos, P. L., Lincopan N, Vasconcelos, A. T. R., & Gales, A. C. (2020). Healthcare-associated carbapenem-resistant OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* of the clonal complex CC79 colonizing migratory and captive aquatic birds in a Brazilian zoo. *Science of the total environment*, *726*, 138232. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138232

Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A., & Bonomo, R. A. (2011). Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *55*(11), 4943-4960. doi: 0.1128/aac.00296-1

Pehlivanoglu, F. (2026). Carriage status of cattle for carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: First report from Türkiye. *Acta veterinaria eurasia*, *52*, 1-8. doi: 10.5152/actavet.2026.25272

Philippon, A., Arlet, G., Labia, R., & Iorga, B. I. (2022). Class C β-lactamases: molecular characteristics. *Clinical microbiology reviews*, *35*(3), e00150-21. doi: 10.1128/cmr.00150-21

Poirel, L., & Nordmann, P. (2006). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clinical microbiology and infection*, *12*(9), 826-836. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x

Poirel, L., Figueiredo, S., Cattoir, V., Carattoli, A., & Nordmann, P. (2008). Acinetobacter radioresistens as a silent source of carbapenem resistance for *Acinetobacter* spp. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *52*(4), 1252-1256. doi: 10.1128/AAC.01304-07

Poirel, L., Bonnin, R. A., & Nordmann, P. (2011). Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species. *IUBMB life*, *63*(12), 1061-1067. doi: 10.1002/iub.532

Poirel, L., Berçot, B., Millemann, Y., Bonnin, R. A., Pannaux, G., & Nordmann, P. (2012). Carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. in cattle, France. *Emerging infectious diseases*, *18*(3), 523. doi: 10.3201/eid1803.111330

Price, E. R., McDermott, D., Sherman, A., Kelley, L., Mehr, J., Greeley, R., & Cole, S. D. (2024). Canine multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* cases linked to human artificial tears-related outbreak. *Emerging infectious diseases*, *30*(12), 2689–2691. doi: 10.3201/eid3012.240085

Queenan, A. M., & Bush, K. (2007). Carbapenemases: the versatile β-lactamases. *Clinical microbiology reviews*, *20*(3), 440-458. doi: 10.1128/cmr.00001-07

Rajeev, R., Kannan, P., Sundaram, S., Mohan, S. B., Radjendirane, S., Harnathbhai, C. J., Subbaiyan, A., Naveenkumar, V., Mohanadasse, N. Q., Savariraj, W. R., Cull, C. A., & Amachawadi, R. G. (2025). First report of *Stenotrophomonas maltophilia* from canine dermatological infections: Unravelling its antimicrobial resistance, biofilm formation, and virulence traits. *Antibiotics*, *14*(7), 639. doi: 10.3390/antibiotics14070639

Ramírez-Castillo, F. Y., Guerrero-Barrera, A. L., & Avelar-González, F. J. (2023). An overview of carbapenem-resistant organisms from food-producing animals, seafood, aquaculture, companion animals, and wildlife. *Frontiers in veterinary science*, *10*, 1158588. doi: 10.3389/fvets.2023.1158588

Rasmussen, B. A., & Bush, K. (1997). Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *41*(2), 223–232. doi: 10.1128/AAC.41.2.223

Silva, J. M. D., Menezes, J., Marques, C., & Pomba, C. F. (2022). Companion animals—an overlooked and misdiagnosed reservoir of carbapenem resistance. *Antibiotics*, *11*(4), 533. doi: 10.3390/antibiotics11040533

Sinha, A. (2026). Carbapenems. In: Starmer, B., Moon, D., Tolofari, S., Payne, S. (eds) Pharmacology in Urology. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-032-19150-2-28

Stewart, N. K., Toth, M., Bhattacharya, M., Smith, C. A., & Vakulenko, S. B. (2025). Evolution of carbapenemase activity in the class C β-lactamase ADC-1. *mbio*, *16*(6), e00185-25. doi: 10.1128/mbio.00185-25

Taggar, G., Attiq Rehman, M., Boerlin, P., & Diarra, M. S. (2020). Molecular epidemiology of carbapenemases in Enterobacteriales from humans, animals, food and the environment. *Antibiotics*, *9*(10), 693. doi: 10.3390/antibiotics9100693

Tartor, Y. H., Ammar, A. M., Abdelkhalek, A., Hassan, K. A., Shaker, A., Elnahriry, S. S., Nekouei O & Elsohaby, I. (2024). Emergence of pandrug-resistant carbapenemase-producing Enterobacterales in dogs and cats: a cross-sectional study in Egypt. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *14*, 1318585. doi: 10.3389/fcimb.2024.1318585

Turton, J. F., Ward, M. E., Woodford, N., Kaufmann, M. E., Pike, R., Livermore, D. M., & Pitt, T. L. (2006). The role of IS Aba1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS microbiology letters*, *258*(1), 72-77. doi: 10.1111/j.1574-6968.2006.00195.x

Walther-Rasmussen, J., & Høiby, N. (2006). OXA-type carbapenemases. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, *57*(3), 373-383. doi: 10.1093/jac/dki482

Webb, H. E., Bugarel, M., Den Bakker, H. C., Nightingale, K. K., Granier, S. A., Scott, H. M., & Loneragan, G. H. (2016). Carbapenem-resistant bacteria recovered from faeces of dairy cattle in the high plains region of the USA. *PloS one*, *11*(1), e0147363. doi: 10.1371/journal.pone.0147363

Woodford, N., Ellington, M. J., Coelho, J. M., Turton, J. F., Ward, M. E., Brown, S., Amyes, S. G. B. & Livermore, D. M. (2006). Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *International journal of antimicrobial agents*, *27*(4), 351-353. doi:10.1016/j.ijantimicag.2006.01.004

Yamaguchi, T., Yokota, M., Jinnai, M., Minh, D. T. N., Hoang, O. N., Le Thi, H., ... & Nakayama, T. (2024). Detection of chromosome-mediated blaNDM-1-carrying *Aeromonas* spp. in the intestinal contents of fresh water river fish in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Marine pollution bulletin*, *198*, 115812. doi: 10.1016/j.marpolbul.2023.115812

Zaher, H. M. (2026). Molecular insights and phylogenetic analysis of *Acinetobacter baumannii* carrying carbapenem resistance genes in broiler chickens: An emerging threat to human health. *Bacteria*, *5*(2), 22. doi: 10.3390/bacteria5020022

BÖLÜM 23

Dijital Diş Hekimliğinde 3D Yazıcılar: Klinik Uygulamalar ve Materyal Özellikleri

Oğuzhan Yılmaz [1]
Ayşegül Göze Saygın [2]

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı ORCID:0000-0002-6414-3647
[2] Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID:0000-0003-2826-5011

Giriş

Günümüzde diş hekimliğindeki teknolojik gelişmeler tanı, tedavi planlaması ve restoratif uygulamaların her aşamasında büyük önem arz etmektedir. Tarama sistemleri, CAD/CAM yazılımları sayesinde konvansiyonel iş akışlarına göre daha hızlı, tekrarlanabilir ve hatasız üretim yapılmasına sağlarken; çapraz enfeksiyon ihtimalini azaltmakta ve tek seansta restorasyonun tamamlanabilmesini sağlamaktadır(Karaalioğlu & Duymuş, 2008). Dijital süreç başlangıçta çoğunlukla eksiltmeli üretim yöntemleri (CAD/CAM frezeleme-substraktif) üzerinden ilerlemesine rağmen, son dönemde eklemeli üretim sistemleri (additif), yani üç boyutlu (3D) yazıcı teknolojileri klinik pratiğin önemli bir parçası haline gelmiştir(Saadoun, Farag, & Badawy, 2025).

Eksiltmeli üretim, tasarımı yapılan yapının, 4 veya 5 akslı bilgisayar kontrollü frezeleme makineleriyle prefabrike blok veya disklerden aşındırılarak istenilen geometrinin oluşturulması esasına dayanır(Shenoy & Prabhu, 2015). İstenilen yapıya göre fazla miktarda malzeme tüketilmesi, üretimin hassasiyeti ünitenin eksen sayısına, frezin çapına, şekline, kalınlığına bağlı olarak değişmesi gibi dezavantajlarından dolayı eklemeli üretim daha ön plana çıkmaktadır(Dawood, Marti, Sauret-Jackson, & Darwood, 2015; W. Wang, Yu, Liu, Jiang, & Gao, 2019). Eklemeli üretim ise üç boyutlu model verilerine göre materyali katmanlar halinde birleştirerek üretim gerçekleştirir. Bilgisayar ortamında oluşturulan model, kesitsel dilimlere ayrılır ve her katman, bir öncekine eklenerek üç boyutlu restorasyona dönüştürülür(Ngo, Kashani, Imbalzano, Nguyen, & Hui, 2018). Eksiltmeli üretime göre değerlendirildiğinde, birden fazla restorasyon aynı seansta artık malzeme bırakmadan üretilebilir, bu nedenle daha ekonomiktir. Hassas ve ayrıntılı yüzeylerde frezlerin oluşturduğu sınırlamalar olmadığından kompleks geometrilere sahip tasarımların üretilebilmesini sağlar. Materyale yüksek kuvvet uygulanmadığı için gürültü, ısı ve çatlaklar oluşmaz(Berman, 2012).

Dijital diş hekimliğinde eklemeli üretim teknolojileri, restorasyonların üretim süreçlerinde önemli bir yer edinmiştir. 2009 yılında Amerikan Test ve Malzeme Standartları Derneği, eklemeli üretimi baskı yöntemine göre 7 farklı ana grup ile kategorize etmesine rağmen, günümüzde diş hekimliğinde en yaygın kullanılan üç boyutlu baskı teknolojileri arasında stereolitografi (SLA), dijital ışık işleme (DLP) ve maske stereolitografi (LCD) sistemleri yer almaktadır. Bu teknolojiler, fotopolimer reçinelerin kontrollü ışık kaynakları ile katmanlar halinde polimerize edilmesi prensibine dayanmaktadır. Bu sistemler yüksek çözünürlük ve hassasiyet sağlayabilmeleri nedeniyle dental uygulamalarda tercih edilmektedir(Piedra-Cascón, Krishnamurthy, Att, & Revilla-León, 2021; Schweiger, Edelhoff, & Güth, 2021).

Üç Boyutlu Üretim Sistemleri

Baskı yöntemine göre, 3D üretim teknolojileri yedi ana gruba ayrılmaktadır(Ozcan, 2019):

- Fotopolimerizasyon

- Bağlayıcı püskürtme
- Malzeme ekstrüzyonu veya eriyik yığma modelleme
- Malzeme püskürtme
- Toz yataklı eritme
- Levha laminasyonu
- Direkt enerji biriktirme

1. Fotopolimerizasyon (Vat Polimerizasyon)

Fotopolimerizasyon teknolojisinde üretim süreci, sıvı halde bulunan ve ışığa duyarlı bir reçinenin belirli dalga boyundaki ışık kaynağına kontrollü biçimde maruz bırakılmasıyla başlar. Işık etkisiyle gerçekleşen polimerizasyon sonucunda malzeme katılaşır ve nesne katmanlar halinde oluşturulur. Bu işlem, tasarlanan üç boyutlu yapı tamamen elde edilinceye kadar ardışık olarak tekrarlanır(Piedra-Cascón et al., 2021).

1.1. Stereolitografi (SLA)

Üç boyutlu baskı sistemleri arasında piyasaya sunulan ilk yöntemdir. Sistemde, genelde 355-405 nm aralığında ultraviyole lazer, platform ve polimer havuzundan meydana gelmektedir. Ultraviyole lazer ışığı sayesinde reçinenin polimerizasyonu sağlanır. Platform yeni katman için kontrollü bir şekilde alçalır ve üzerine yeni bir reçine tabakası polimerize edilir. Nesnenin bütün katmanları oluşuncaya denk platform aşağı/yukarı olarak hareket eder. Z eksenindeki çözünürlük, üç boyutlu üretim sürecindeki katmanın kalınlığı ile ilgilidir. Katman kalınlığı azaldıkça üretilen nesnenin yüzey detayları daha hassas ve daha pürüzsüz hale gelir. Bu nedenle yüksek düzeyde ayrıntı gerektiren modellerde katman kalınlığı genellikle 50 µm veya daha düşük değerlerde ayarlanır. Buna karşılık, detay hassasiyetinin daha az önemli olduğu ve üretim süresinin kısaltılmasının tercih edildiği durumlarda ise 200 µm veya daha yüksek katman tercih edilir(Stansbury & Idacavage, 2016).

Stereolitografi (SLA) yazıcılar diğer yazıcılara göre polimerizasyon sırasında daha küçük alana etki ettikleri için yavaş çalışmaktadır. Katyonik fotopolimerizasyon için sınırlı malzeme çeşitliliği dezavantajlarındandır(J. Wang, Goyanes, Gaisford, & Basit, 2016).

1.2. Dijital Işık İşleme (DLP)

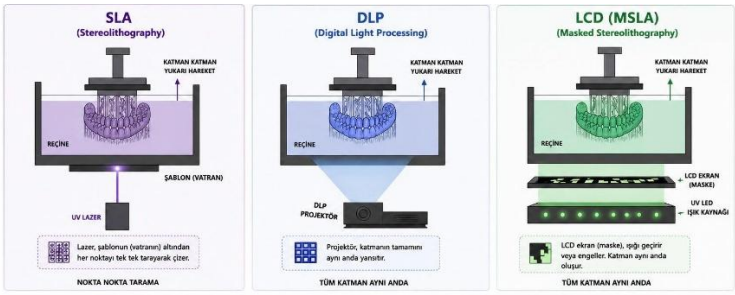
Dijital Işık İşleme, 3D nesneler üretmek için dijital ışık projektör ekranı, dijital mikro ayna cihazı, rezin tankı, yapı platformundan meydana gelmektedir. Dijital mikro ayna cihazı, ayna düzenlemesindeki mikro aynaların açısı farklı farklı ayarlanabilmektedir. DLP yazıcıların SLA yazıcılardan ayıran fark ışık kaynağıdır. SLA yazıcılarda UV ışık kaynağı kullanılarak noktasal şekilde polimerizasyon sağlarken, DLP teknolojisinde gözle görünen ışık dijital mikro ayna cihazı kullanılarak, reçinenin tamamına aynı anda uygulanır. Böylece tek bir seferde tüm yüzeyin polimerizasyonu sağlanmaktadır(Pillai et al., 2021).

SLA ve DLP teknolojisindeki farklılık neticesinde DLP teknolojisi, tüm alan polimerizasyon yöntemi sayesinde SLA'ya göre daha hızlı üretim yapabilmesine rağmen ayna dizisinin boyutsal sınırlamalarından dolayı büyük nesnelerin üretiminde çözünürlük kaybı yaşaması bir dezavantajdır. SLA tekniğinde DLP'ye göre daha doğru ve daha hassas sonuçlar elde edilirken; DLP yönteminde ise daha hızlı baskı elde edilir(Saed et al., 2020).

1.3. Likit Kristal Ekran (LCD)

LCD tabanlı sistemlerde katman görüntüsü, yüksek piksel yoğunluğuna sahip sıvı kristal ekranlar aracılığıyla oluşturulur. Bu yöntemde uygulanan elektrik alan, sıvı kristal moleküllerinin dizilimini değiştirerek belirli bölgelerde ışık geçişini kontrol eder ve reçinenin seçici olarak polimerizasyonunu sağlar. Bununla birlikte, moleküllerin tamamının eş zamanlı olarak yeniden düzenlenememesi nedeniyle sınırlı miktarda ışık sızıntısı meydana gelebilmektedir. Bu durum, özellikle ince detayların üretiminde baskı doğruluğunu etkileyerek LCD teknolojisinin hassasiyetinin DLP sistemlerine kıyasla daha düşük olmasına neden olabilir. DLP ve LCD teknolojileri arasındaki bir diğer önemli fark, ışık yoğunluğuna bağlı olarak değişen baskı hızı ve polimerizasyon verimliliğidir. DLP sistemlerinde daha yüksek ışık enerjisi sağlanabildiğinden, aynı reçine daha kısa sürede yeterli dönüşüm derecesine ulaşabilmektedir(Quan et al., 2020).

LCD teknolojisinin öne çıkan avantajları arasında yüksek çözünürlük, düşük ekipman maliyeti ve geniş kullanım alanı yer alırken; ekranın sınırlı kullanım ömrü, periyodik olarak değiştirilme gereksinimi ve ışık geçirgenliğinin düşük olması başlıca dezavantajlarıdır. Nitekim ışık kaynağından gelen enerjinin önemli bir kısmı LCD panel tarafından absorbe edilirken yalnızca küçük bir bölümü reçineye ulaşabilmektedir. Buna ek olarak, kısmi ışık sızıntıları çevre bölgelerde istenmeyen polimerizasyona yol açabilmektedir(Quan et al., 2020; Wu, Zhao, Zhang, Qi, & Fang, 2019).



Şekil 1: Fotopolimerizasyon teknolojisi ile üretim yöntemleri

Üç Boyutlu Yazıcılarda Üretim Parametreleri

Restorasyonların boyutsal stabilitesi için fotopolimerize 3D yazıcılarda altı baskı parametresi belirlenmiştir. Baskı parametreleri Lee ve ark. tarafından şu şekilde ifade edilmiştir(Lee, Prud'Homme, & Aksay, 2001).

- **Katman kalınlığı:** Üç boyutlu baskı süreçinde modelin katmanlara ayrılması sonucunda oluşan her bir katmanın dikey boyutunu ifade eder. Başka bir deyişle, baskı sürecinde her adımda katılaşan materyalin yüksekliğini tanımlayan bir ölçüttür.
- **Kapak aralığı:** Işık taraması sonucunda polimerize edilen komşu bölgeler arasında oluşan paralel hatlar arasındaki uzaklığı ifade eder. Reçine bazlı baskı sistemlerinde lazer ya da ışık kaynağı modelin iç dolgu alanını tararken yüzey üzerinde ardışık çizgiler meydana getirir ve bu çizgiler arasındaki mesafe, tarama sıklığını gösteren bir ölçüt olarak değerlendirilir.
- **Dolgu aralığı:** Kapak aralığı, katmanın üst ve alt yüzeylerinde bulunan ve kürlenmemiş reçine bölgelerini ifade eden bir parametredir. Dolgu aralığı ise benzer bir prensibe dayanmakla birlikte, modelin düz yüzeylerinde uygulanan lazer veya ışık taramasının sıklığını belirleyen ve tarama hatları arasındaki mesafeyi gösteren bir ölçüttür.
- **Dolgu kür derinliği:** Dolgu bölgelerinde polimerize olan katmanların toplam dikey derinliğini ifade eder. Başka bir ifadeyle, ışıkla kürleme işlemi sırasında polimerizasyonun materyal içinde ne kadar derinliğe kadar gerçekleştiğini gösterir.
- **Kapak aşırı kür:** Işık kaynağının oluşturduğu polimerizasyonun yalnızca hedef katmanla sınırlı kalmayıp, onun altında yer alan komşu katmana doğru ne kadar ilerlediğini ifade eden derinliktir. Başka bir ifadeyle, kürleme işlemi sırasında ışığın bir katmanın ötesine geçerek alt tabakada oluşturduğu ek polimerizasyon miktarını tanımlar.
- **Sınır aşırı kür:** Modelin dış konturlarında oluşan ve hem dikey hem de yatay yönde gözlenen ilave polimerizasyon miktarını ifade eder. Baskı sırasında yazıcı, katmanın sınırlarını oluştururken ışığı hedeflenen kenarın biraz dışına veya katman kalınlığının ötesine yönlendirebilir. Bu sayede kenar bölgelerinde ekstra sertleşme meydana gelir ve modelin çevresel kısımlarının mekanik dayanımı artırılmış olur.

3D Yazıcılarda Kullanılan Materyaller

Diş hekimliğinde 3D yazıcılar için kullanılan materyaller genel olarak üç ana grupta değerlendirilebilir. Bunlar: Metaller, seramikler ve polimerler (özellikle reçineler)(Jeong et al., 2023)

Metaller

Metaller; geleneksel döküm yöntemlerinin yanı sıra eksiltmeli ve eklemeli üretim tekniklerinde de yaygın biçimde kullanılmaktadır. Üç boyutlu baskı sistemlerinde ise metal malzeme genellikle toz veya tel formunda kullanılmaktadır. Metaller, lazer ya da elektron demeti gibi yüksek enerjili ışınlar aracılığıyla eritilir. Eritilen metal, üretim sırasında ardışık tabakalar halinde üst üste yerleştirilir ve böylece katmanlı yapı prensibiyle nihai ve bütüncül bir metal yapı elde edilir. İdeal mekanik ve biyolojik özelliklerinden dolayı diş hekimliğinde özellikle titanyum (Ti) ve kobalt-krom (Co-Cr) alaşımları tercih edilmektedir(Ranjan, Kumar, Kundu, & Moi, 2022).

Metal veya alaşımların üretim sürecine göre, mekanik özellikleri farklılık gösterebilmektedir. Toz Yatak Füzyonu (PBF), Lazerle Metal Eritme (SLM), Doğrudan Metal Lazer Sinterleme (DMLS) gibi eklemeli üretim yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır(Ranjan et al., 2022).

Diş hekimliğinde metaller; aşınma ve korozyona direnci, biyouyumluluğun yanı sıra yüksek sertlik ve dayanıklılığa sahip olmasından dolayı bir tercih sebebi iken estetik ve maliyetleri dezavantaj olarak değerlendirilebilir. Sabit ve hareketli protezlerde altyapılarının üretilmesinde, implantlarda, ortodontik apareylerin üretilmesinde 3D baskı sistemleri kullanılmaktadır(Y.-T. Lin et al., 2024).

Seramikler

Günümüzde seramikler, uygun aşınma ve korozyon direnci, biyouyumlu ve estetik özelliklerinden dolayı metallere göre dental restorasyonlar için tercih sebebidir. 3D yazıcılarla üretilen restoratif materyallerde üretim tekniği sebebiyle önemli miktarda polimer bileşimleri de içermektedir. Ayrıca günümüzde hibrit seramikler olarak ifade edilen restorasyonların üretimi için içerisinde belli miktarlarda seramik partiküller içeren kompozit esaslı rezinler üretilmektedir. Seramik partiküller sayesinde restorasyonun daha estetik, biyouyumlu ve dayanıklı hale getirilmesi hedeflenmektedir(Metin et al., 2024).

3D baskı seramiklerinde yüksek erime noktaları ve soğutma işlemleri sırasında çatlakların oluşması, gözenekler ve katman çizgilerinden kaynaklanan kırıklar negatif özelliklerindendir. 3D üretim sürecinde, seramiklerin sert ve kırılgan yapısı nedeniyle şekillendirilmesi ve restorasyonların elde edilmesi oldukça zordur(Valenti et al., 2024).

Materyallerin kullanımında, injekt 3D baskı, toz yatak füzyonu (TYF) ve stereolitografi (SLA) gibi eklemeli üretim teknikleri tercih edilmesine rağmen seramiklerin daha yaygın kullanılabilmesi için maliyetlerin azaltılması ve üretim sırasında oluşabilecek kusurları en aza indirmek için daha fazla laboratuvar ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır(Ngo et al., 2018).

Polimerler

Polimer esaslı materyaller, farklı üretim teknikleri ile uyumlu olmaları ve geniş malzeme çeşitliliği sunmaları nedeniyle üç boyutlu yazıcı teknolojilerinde en sık tercih edilen materyal gruplarından biridir. Geleneksel üretim yöntemleriyle karşılaştırıldığında daha ekonomik olmaları ve yüksek düzeyde geometrik doğruluk sağlayabilmeleri, bu materyallerin eklemeli üretim süreçlerinde yaygın şekilde kullanılmasına katkıda bulunmaktadır(Ngo et al., 2018).

Diş hekimliği açısından değerlendirildiğinde ise polimerler; metallere göre daha düşük yoğunluğa sahip olmaları, yeterli mekanik dayanım göstermeleri ve maliyet açısından avantaj sağlamaları ile dikkat çekmektedir. Bunun yanı sıra kimyasal etkilere ve mekanik gerilmelere karşı belirli bir direnç göstermeleri de kullanım alanlarını genişletmektedir. Ayrıca dayanıklılık özellikleri ve enerji absorbe edebilme kapasiteleri sayesinde polimer bazlı materyaller dental

uygulamalarda yaygın olarak tercih edilen materyaller arasında yer almaktadır(Simsiriwong, Shrestha, Shamsaei, Lugo, & Moser, 2015).

Genellikle kullanılan polimerler Vinil Polimerler, Stiren Polimerler, Akrilatlar, Polyesterler, Poliamidler (PA) ve Polieterketonlar olarak sıralanabilir.

Diş Hekimliğinde 3D Yazıcı Uygulamaları:

1. Protetik Diş Tedavisi

Protetik diş tedavisinde dijital iş akışı temel olarak üç aşamadan oluşur: Hastadan ağız içi veya ağız dışı tarayıcılarla dijital ölçü alınması, protezin CAD (Bilgisayar Destekli Tasarım) yazılımlarında tasarlanması ve son olarak 3 boyutlu yazıcılar (eklemeli üretim) veya kazıyıcı sistemler ile protezin fiziksel olarak üretilmesi. 3D yazıcılar, bu süreçte insan faktöründen kaynaklanan hataları ortadan kaldırarak hem zamandan hem de maliyetten tasarruf sağlar(Technologies, Approaches, & Perspectives, 2026).

Protetik diş tedavisinde 3D yazıcıların kullanıldığı alanlar şunlardır:

— **Sabit Bölümlü Protezler**

3D yazıcılar; kuronlar, inleyler, onleyler, veneerler ve sabit köprülerin üretiminde SLA ve DLP gibi ışıkla kürleme teknolojileri kullanılarak sıklıkla tercih edilmektedir(Jeong et al., 2023). Günümüzde geliştirilen yeni nesil rezinler (örneğin Crowntec, VarseoSmile Crown vb.), sadece geçici kullanım için değil, uzun yıllar kalacak daimi restorasyonlar için de kullanılabilmektedir. Bu rezinler tek üyeli restorasyonlar için klinik olarak kabul edilebilir mekanik ve optik özellikler (renk stabilitesi, ışık geçirgenliği) sunsa da, mekanik dayanımları şuan için kazıyıcı sistemlerde kullanılan CAD-CAM kompozit bloklardan daha düşüktür(Flottes, Smail, & Palomino-durand, n.d.).

— **Total Protezler**

Konvansiyonel ölçü alımının zor olduğu şiddetli bulantı refleksi, çene eklemi rahatsızlığı veya ağız içi deformitesi bulunan hastalarda dijital ölçü yardımıyla, 3D yazıcılarla tam protez üretimi oldukça hasta dostu ve hızlı bir yöntemdir(Jeong et al., 2023). Protez kaidesi ve yapay dişler, metakrilat bazlı fotopolimerize rezinlerle ayrı ayrı basılıp bağlayıcı bir ajan ile birleştirilebilir. Ayrıca mikro-hibrit, nano-dolgulu rezinler kullanılarak dişler ve kaide DLP yöntemiyle tek parça halinde de basılabilmektedir(Ozcan, 2019).

Geleneksel protez yapımındaki "muflaya alma" gibi aşamaları ortadan kaldırdığı için malzeme büzülmelerini ve şekil bozukluklarını önler. Protezin dokuya uyumu artar ve bu durum uzun vadeli rezorpsiyonu azaltır(Kattadiyil, Goodacre, & Baba, 2013).

— **Hareketli Bölümlü Protez İskeletleri**

Metal İskelet Üretimi: Kısmi diş eksikliklerinde kullanılan protezlerin metal iskeletleri, Seçici Lazer Sinterleme (SLS) veya Seçici Lazer Ergitme (SLM)

teknolojileri ile Kobalt-Krom (Co-Cr) veya Titanyum gibi metal tozlarından doğrudan basılabilmektedir(Jeong et al., 2023).

Geleneksel üretime göre, mum modelaj ve metal döküm işlemleri oldukça zahmetli ve döküm sırasındaki büzülmeler iskeletin uyumu bozulabilmektedir. 3D metal baskı ile üretilen iskeletler daha iyi uyum sağlayarak basıncı daha eşit bir şekilde dağıtır(Jeong et al., 2023).

— **Tanı, Çalışma Modelleri ve Kişiye Özel Ölçü Kaşıkları**

Ağız içi tarayıcılardan elde edilen dijital ölçüler, hastanın değerlendirilmesi, tedavi tanısını koymak veya laboratuvarda çalışabilmek için fiziksel modellere dönüştürülmek üzere 3D yazıcılarda üretilebilir(Ozcan, 2019).

Hassas ölçü gerektiren durumlarda, hastanın ağız yapısına uygun ve ölçü maddesi için her yerde homojen boşluk bırakan kişiye özel ölçü kaşıkları doğrudan 3D yazıcılarla üretilir(Ozcan, 2019).

— **Maksillofasiyal Protezler**

Yüz ve Çene Protezleri: Tümör rezeksiyonu veya travma sonrası burun, göz veya çene bölgesinde büyük doku kayıpları olan hastalara uygulanan maksillofasiyal protezler, tarama teknolojisi ve 3B yazıcılar sayesinde defekt alanına birebir uyumlu ve hastaya yüksek konfor sağlayacak şekilde üretilmektedir(Jeong et al., 2023).

2. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi

Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi ile dental implantoloji alanında 3 boyutlu (3D) yazıcı teknolojileri, özellikle Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (CBCT) ile elde edilen dijital verilerin entegrasyonu sayesinde devrim yaratmıştır. Bu entegrasyon, operasyonların doğruluğunu artırır, cerrahi riskleri azaltır ve daha öngörülebilir tedavi planlamaları yapılmasını sağlar.

— **Cerrahi Öncesi Planlama ve Anatomik Modeller**

Hastanın tomografi verilerinden elde edilen çene ve kafatası defektleri birebir 3D model olarak basılır. Karmaşık operasyonlar öncesinde bu fiziksel modeller üzerinde ameliyat simülasyonu yapabilmektedir(Gerstle, Ibrahim, Kim, Lee, & Lin, 2014).

— **Cerrahi Kılavuzlar ve Şablonlar**

İmplant Cerrahisi: Geleneksel 2 boyutlu radyografilerden ziyade, CBCT verileri üzerinden hazırlanan 3D cerrahi kılavuzlar sayesinde implantlar hastanın çene kemiğine doğrulukla yerleştirilir. Bu kılavuzlar, operasyon süresini ciddi oranda kısaltır, anatomik yapıların zedelenme riskini en aza indirir ve daha az invaziv bir cerrahiye olanak tanır(Jeong et al., 2023; H.-H. Lin, Lonic, & Lo, 2018).

Osteotomi Kılavuzları: Çene cerrahilerinde, çene kemiklerinin nereden ve hangi açıyla kesileceğine rehberlik eden özel şablonlar üretilir. Ortognatik (çene

düzeltme) ameliyatlarında kemik segmentlerinin kusursuz konumlandırılmasını sağlayan hastaya özgü şablonlar üretilebilmektedir.

— **Kişiye Özel İmplantlar (Custom İmplant)**

Standardizasyonun dışına çıkılması gereken karmaşık anatomik durumlarda veya büyük kemik kayıplarında hastaya özel implantlar üretilebilir. Seçici Lazer Sinterleme (SLS) veya Ergitme (SLM) gibi teknolojiler kullanılarak titanyum alaşımlarından ya da PEEK (polieter eter keton) gibi polimerlerden biyouyumlu implantlar üretilir. Bu teknoloji sayesinde üretilen implantların gözenekliliği ve mekanik özellikleri osseointegrasyon destekleyecek şekilde ayarlanabilmektedir(Erickson, Chance, Schmitt, & Mathts, 1999; Jeong et al., 2023).

— **Sert ve Yumuşak Doku Mühendisliği**

Yeterli kemik veya yumuşak doku hacmi olmayan hastalarda, doku rejenerasyonunu sağlamak için biyomalzemeler kullanılarak 3D "doku iskeleleri" (scaffold) üretilir. İçerisine kök hücreler veya kemik onarımını tetikleyen büyüme faktörleri eklenebilen bu gözenekli yapılar, defektin şekline birebir uyumlu olarak üretilir. Bu sayede kemik yüzeyiyle daha yakın temas sağlanır, iyileşme hızlanır ve daha estetik sonuçlar elde edilir. Ayrıca kemik grefti şablonlarının üretiminde de bu teknolojiden yararlanılabilmektedir(Salah, Tayebi, Moharamzadeh, & Naini, 2020).

— **İntraoperatif Oklüzal Splintler**

Ortognatik ameliyatlar sırasında, hastanın alt ve üst çenelerinin ameliyat sonrasında hedeflenen doğru kapanış pozisyonunda sabitlenmesini sağlayan oklüzal splintler cerrahi operasyon öncesinde 3D olarak tasarlanıp üretilebilmektedir(Gerstle et al., 2014).

3. Endodontik Uygulamalar

Eklemeli üretim teknolojilerinin endodonti alanındaki kullanımları, klinik etkinliği artırmaya yönelik akademik bir çerçevede şu şekilde sınıflandırılabilir:

— **Mikro-Kılavuzlu Endodontik Girişimler ve Apikal Cerrahi**

Geleneksel iki boyutlu radyografiler, dişteki aksesuar kanallar ve karmaşık kök morfolojileri hakkında sınırlı veri sunmaktadır. Bu kısıtlılığı aşmak için hastaların üç boyutlu tomografi (CBCT) verileri kullanılarak cerrahi kılavuzlar üretilir. Özellikle kalsifiye olmuş kanallara sahip veya periapikal patolojisi bulunan dişlerde, bu kılavuzlar kanal aletlerinin doğru açıyla yönlendirilmesini sağlayarak perforasyon riskini minimum düzeye indirir. Aynı teknoloji, endodontik cerrahide (apikal rezeksiyon) doğru ve uygun osteotomi yapılmasına imkan tanıyarak yüksek doğruluk ve zaman tasarrufu sağlar(Vasamsetty, Pss, Kukkala, Singamshetty, & Gajula, 2020).

— **Ototransplantasyon İşlemleri**

Kişinin kendi dişinin çekilerek ağızdaki başka bir boşluğa nakledildiği ototransplantasyon işlemlerinde, hedef bölgedeki alveol kemik yuvasının şekillendirilme işlemi travmatik olabilmektedir. Bu riski yönetmek için 3D yazıcılar kullanılarak nakledilecek dişin hastaya özgü birebir kopyası üretilebilmektedir. Hekim, gerçek dişi ağız dışında uzun süre bekletip hücre canlılığına zarar vermek yerine soketi fiziksel kopya ile şekillendirir. Bu sayede çevre doku hasarı azaltılarak naklin başarı oranı artırılabilmektedir(Vasamsetty et al., 2020).

— **Preklinik Eğitim ve Tedavi Simülasyonu**

Gerçek hastalardan alınan tomografi verileri işlenerek, karmaşık kök kanalı eğriliklerini veya apikal delta yapılarını aslına uygun şekilde taklit eden şeffaf rezin diş modelleri üretilebilmektedir. Bu modeller, diş hekimliği öğrencilerinin kanal şekillendirmesi sırasındaki olası alet kullanım hatalarını (basamak oluşumu, kanal transportasyonu vb.) görsel olarak analiz edebilmeleri için güvenli bir pratik ortamı sunar. Ek olarak klinisyenler, anatomik anomalisi olan zorlu vakalarda gerçek müdahale öncesinde bu modeller üzerinde simülasyon yaparak tedavi sürecini daha öngörülebilir hale getirebilmektedir(Byun et al., 2015; Khorsandi et al., 2021).

4. Ortodontik uygulamlar

Üç boyutlu yazıcı teknolojileri ortodontik tedavide, özellikle maloklüzyonların düzeltilmesinde geleneksel ortodontik tedaviye göre estetik bir alternatif olan şeffaf plakların üretiminde kullanılmaktadır. Fiziksel modeller üzerinde ısıyla şekillendirme yapılarak elde edilen plaklar, günümüzde deformasyonu azaltan, daha yüksek yük direnci ve mükemmel uyum sunan doğrudan 3D basım yöntemleriyle de imal edilebilmektedir(Jeong et al., 2023). Dişlerin açısına uygun kişiye özel braketlerin tasarlanıp üretilmesi ve braketlerin diş yüzeyine doğru şekilde yerleştirilmesini sağlayan indirekt yapıştırma şablonlarının üretilmesi 3D yazıcılarla sağlanabilmektedir(Jeong et al., 2023).

5. Periodontoloji

Üç boyutlu yazıcı teknolojileri, periodontolojide kaybedilen dokuların yeniden kazanılması amacıyla sert ve yumuşak doku mühendisliğinde yoğun olarak kullanılmaktadır. Kemik rezorbsiyonu veya diş eti çekilmelerinin tedavisinde, hastanın defekt anatomisine birebir uyan 3D basılı gözenekli doku iskeleleri ve yumuşak doku greftleri üretilerek doku iyileşmesi desteklenmekte ve operasyon sonrası hasta rahatsızlıkları en aza indirilmektedir. Bu iskelelere entegre edilen mezenkimal kök hücreler, kemik yüzeyleriyle daha yakın temas kurarak kemik onarımını hızlandırırken; periodontal ligament (PDL) kök hücrelerinin kullanıldığı biyobaskı yöntemleri de dişi kemiğe bağlayan dokuların hücresel düzeyde başarılı bir şekilde rejenerasyonunu sağlamaktadır(Khorsandi et al., 2021; Salah et al., 2020).

Gülüş tasarımı ve diş eti seviyelendirme işlemlerinde kullanılan hastaya özel 3D cerrahi kılavuzlar, hekime operasyon sırasında net bir yol göstererek işlemlerin milimetrik doğrulukta ve yüksek estetik başarıyla tamamlanmasına imkan tanır. Buna ek olarak, 3D olarak üretilebilen biyoaktif cam seramikler ve polimerler gibi biyouyumlu materyaller de periodontal iyileşmeyi ve kemik onarımını desteklemek amacıyla güncel tedavilere başarılı bir şekilde entegre edilmektedir(Li, Liu, Ye, Hu, & Zhou, 2017).

Üretim Sonrası Yıkama ve Kürleme İşlemleri:

Üç boyutlu yazıcılarda, özellikle reçine bazlı (SLA, DLP vb.) sistemlerde üretim süreci sadece nesnenin basılmasıyla tamamlanmaz. Üretim iş akışı temel olarak üç adımdan oluşur: 3D baskı, yıkama ve kürleme (polimerizasyon). Üretim sonrası uygulanan bu işlemler, elde edilen ürünün mekanik özelliklerini, estetiğini ve biyouyumluluğunu doğrudan etkileyen kritik aşamalardır. Piyasada birçok üretici kendi cihazına veya reçinesine özel yönergeler sunsa da bu protokollerin bilimsel verilerle standardize edilmesi, dijital diş hekimliğinde uzun dönemli başarı için hala yoğun şekilde araştırılan bir konudur(Prakash, Shenoy, Alhasmi, Saleh, & Shivakumar, 2024; Revilla-León, Meyers, Zandinejad, & Özcan, 2019).

1. Yıkama (Washing) İşlemi

Baskı tamamlandıktan sonra, üretilen modelin yüzeyinde tam sertleşmemiş, polimerize olmamış reçine artıkları kalır. Bu artıkların temizlenmesi için destek tijleri çıkarılır ve model, genellikle izopropil alkol (IPA) veya tripropilen glikol monometil eter (TPM) gibi çözücüler içerisine alınarak ultrasonik bir cihaz yardımıyla yıkanır(Taormina, Sciancalepore, Messori, & Bondioli, 2018).

Yıkama işlemi, malzemenin yüzey altındaki çözünmüş fazı uzaklaştırmaya yarar. Eğer yıkama işlemi yetersiz kalırsa, malzemede kalan boşluklar sonraki kürleme aşamasında lokal gerilimlerin oluşmasına yol açarak ürünün fiziksel dayanımını olumsuz etkileyebilir. Öte yandan, doğru ve yeterli bir yıkama protokolü malzemenin sitotoksisite belirgin şekilde azaltır ve biyouyumluluğunu artırır(Prakash et al., 2024).

2. Kürleme / Polimerizasyon İşlemi

Yıkama işleminden sonra dahi ürün henüz tam olarak sertleşmemiş durumdadır. Tam dönüşümün sağlanması ve çapraz bağlı sağlam bir polimer yapısının elde edilmesi için model, ultraviyole (UV) ışın ve genellikle ısı içeren bir son kürleme makinesine yerleştirilir(Technologies et al., 2026).

Kürleme işlemi süresi uzadıkça ve sıcaklık arttıkça polimerizasyon malzemenin daha derin katmanlarına nüfuz eder. Bu süreç malzemenin bükülme dayanımını, yüzey sertliğini artırırken, renk stabilitesini de iyileştirir. Ayrıca kürleme işlemi sırasında ortamdaki oksijen konsantrasyonunun %10'un altına düşürülmesi, 3D basılı reçinenin bükülme dayanımını yüksek seviyelere çıkarabilmektedir(Flottes et al., n.d.; Prakash et al., 2024).

Reçine materyallerinin optik geçirgenliği ve ışığı emme kapasiteleri farklı olduğu için, UV ışını nesnenin her noktasına eşit oranda ulaşamayabilir. Bu durum, kürleme yoğunluğunun homojen olmamasına ve materyal içinde lokal yapısal farklılıklara neden olabilmektedir(Technologies et al., 2026).

SONUÇ

Sonuç olarak; dijital diş hekimliğinde üç boyutlu yazıcı reçineleri, hastaya özgü, hızlı ve maliyette etkin çözümler sunarak protezden cerrahiye, ortodontiden periodontolojiye kadar çok geniş bir yelpazede klinik uygulamalarda devrim yaratmıştır(Jeong et al., 2023). Güncel 3D yazıcı reçineleri, geçici ve tek üyeli daimi restorasyonlar için klinik olarak kabul edilebilir düzeyde biyouyumluluk, mekanik dayanım ve optik özellikler sergilese de, özellikle uzun dönem mekanik özellikleri ve renk stabilitesi açısından henüz geleneksel kazıyıcı (CAD-CAM) sistemlerle üretilen kompozit veya seramik blokların bir miktar gerisinde kalmaktadır(Flottes et al., n.d.). Bu reçinelerin klinik başarısı, büyük ölçüde üretim sonrası uygulanan yıkama ve polimerizasyon protokollerinin kusursuz bir şekilde yerine getirilmesine bağlıdır(Prakash et al., 2024). Gelecekte, reçine matrisine nano-dolguların eklenmesi gibi malzeme bilimindeki yenilikler ve standardize edilmiş üretim/yıkama/kürleme yönergeleri sayesinde, 3D yazıcı reçinelerinin mekanik ve biyolojik sınırları aşılarak dijital diş hekimliğinde uzun dönemli, kalıcı ve standart bir üretim alternatifi haline gelmesi öngörülmektedir(Flottes et al., n.d.).

KAYNAKÇA

Berman, B. (2012). 3-D printing: The new industrial revolution. *Business Horizons*, *55*(2), 155–162.

Byun, C., Kim, C., Cho, S., Baek, S. H., Kim, G., Kim, S. G., & Kim, S.-Y. (2015). Endodontic treatment of an anomalous anterior tooth with the aid of a 3-dimensional printed physical tooth model. *Journal of Endodontics*, *41*(6), 961–965.

Dawood, A., Marti, B. M., Sauret-Jackson, V., & Darwood, A. (2015). 3D printing in dentistry. *British Dental Journal*, *219*(11), 521–529.

Erickson, D. M., Chance, D., Schmitt, S., & Mathts, J. (1999). An opinion survey of reported benefits from the use of stereolithographic models. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *57*(9), 1040–1043.

Flottes, Y., Smail, Y., & Palomino-durand, C. (n.d.). Properties of 3D printed resins for definitive dental restorations : A systematic review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *135*(4), e6–e27. https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2025.11.040

Gerstle, T. L., Ibrahim, A. M. S., Kim, P. S., Lee, B. T., & Lin, S. J. (2014). A plastic surgery application in evolution: three-dimensional printing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *133*(2), 446–451.

Jeong, M., Radomski, K., Lopez, D., Liu, J. T., Lee, J. D., & Lee, S. J. (2023). Materials and applications of 3D printing technology in dentistry: an overview. *Dentistry Journal*, *12*(1), 1.

Karaalioğlu, A. G. D. O. F., & Duymuş, Z. Y. (2008). Diş hekimliğinde uygulanan CAD/CAM sistemleri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, *2008*(1), 25–32.

Kattadiyil, M. T., Goodacre, C. J., & Baba, N. Z. (2013). CAD/CAM complete dentures: a review of two commercial fabrication systems. *Journal of the California Dental Association*, *41*(6), 407–416.

Khorsandi, D., Fahimipour, A., Abasian, P., Saber, S. S., Seyedi, M., Ghanavati, S., … Leonova, A. (2021). 3D and 4D printing in dentistry and maxillofacial surgery: recent advances and future perspectives. *ArXiv Preprint ArXiv:2103.15455*.

Lee, J. H., Prud'Homme, R. K., & Aksay, I. A. (2001). Cure depth in photopolymerization: Experiments and theory. *Journal of Materials Research*, *16*(12), 3536–3544.

Li, Z., Liu, Y. S., Ye, H. Q., Hu, W. J., & Zhou, Y. S. (2017). Diagnossis and treatment of complicated anterior teeth esthetic defects by combination of whole-process digital esthetic rehabilitation with periodontic surgery. *Beijing Da*

Xue Xue Bao. Yi Xue Ban= Journal of Peking University. Health Sciences, *49*(1), 71–75.

Lin, H.-H., Lonic, D., & Lo, L.-J. (2018). 3D printing in orthognathic surgery− A literature review. *Journal of the Formosan Medical Association*, *117*(7), 547–558.

Lin, Y.-T., Tsai, M.-Y., Yen, S.-Y., Lung, G.-H., Yei, J.-T., Hsu, K.-J., & Chen, K.-J. (2024). Comparing the performance of rolled steel and 3D-printed 316L stainless steel. *Micromachines*, *15*(3), 353.

Metin, D. S., Schmidt, F., Beuer, F., Prause, E., Ashurko, I., Sarmadi, B. S., & Unkovskiy, A. (2024). Accuracy of the intaglio surface of 3D-printed hybrid resin-ceramic crowns, veneers and table-tops: an in vitro study. *Journal of Dentistry*, *144*, 104960.

Ngo, T. D., Kashani, A., Imbalzano, G., Nguyen, K. T. Q., & Hui, D. (2018). Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges. *Composites Part B: Engineering*, *143*, 172–196.

Ozcan, M. (2019). *Additive Manufacturing Technologies Used for Processing Polymers : Current Status and Potential Application in*. *28*(Fig 1), 146–158. https://doi.org/10.1111/jopr.12801

Piedra-Cascón, W., Krishnamurthy, V. R., Att, W., & Revilla-León, M. (2021). 3D printing parameters, supporting structures, slicing, and post-processing procedures of vat-polymerization additive manufacturing technologies: A narrative review. *Journal of Dentistry*, *109*, 103630.

Pillai, S., Upadhyay, A., Khayambashi, P., Farooq, I., Sabri, H., Tarar, M., … Wang, Y. (2021). Dental 3D-printing: transferring art from the laboratories to the clinics. *Polymers*, *13*(1), 157.

Prakash, J., Shenoy, M., Alhasmi, A., Saleh, A. A. Al, & Shivakumar, S. (2024). *Biocompatibility of 3D-Printed Dental Resins : A Systematic Review Methods*. *16*(1), 1–12. https://doi.org/10.7759/cureus.51721

Quan, H., Zhang, T., Xu, H., Luo, S., Nie, J., & Zhu, X. (2020). Photo-curing 3D printing technique and its challenges. *Bioactive Materials*, *5*(1), 110–115.

Ranjan, R., Kumar, D., Kundu, M., & Moi, S. C. (2022). A critical review on Classification of materials used in 3D printing process. *Materials Today: Proceedings*, *61*, 43–49.

Revilla-León, M., Meyers, M. J., Zandinejad, A., & Özcan, M. (2019). A review on chemical composition, mechanical properties, and manufacturing work flow of additively manufactured current polymers for interim dental restorations. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, *31*(1), 51–57.

Saadoun, N., Farag, M. S. M. S., & Badawy, R. E.-S. (2025). Evaluation of a Three-dimensional printable and two CAD/CAM hybrid resin materials used as

permanent single tooth restoration: An in-Vitro study. *BMC Oral Health*, *25*(1), 1228.

Saed, A. B., Behravesh, A. H., Hasannia, S., Ardebili, S. A. A., Akhoundi, B., & Pourghayoumi, M. (2020). Functionalized poly l-lactic acid synthesis and optimization of process parameters for 3D printing of porous scaffolds via digital light processing (DLP) method. *Journal of Manufacturing Processes*, *56*, 550–561.

Salah, M., Tayebi, L., Moharamzadeh, K., & Naini, F. B. (2020). Three-dimensional bio-printing and bone tissue engineering: technical innovations and potential applications in maxillofacial reconstructive surgery. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, *42*(1), 18.

Schweiger, J., Edelhoff, D., & Güth, J.-F. (2021). 3D printing in digital prosthetic dentistry: an overview of recent developments in additive manufacturing. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(9), 2010.

Shenoy, V. K., & Prabhu, M. B. (2015). Computer-aided design/computer-aided manufacturing in dentistry–Future is present. *Journal of Interdisciplinary Dentistry*, *5*(2), 60–64.

Simsiriwong, J., Shrestha, R., Shamsaei, N., Lugo, M., & Moser, R. D. (2015). Effects of microstructural inclusions on fatigue life of polyether ether ketone (PEEK). *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, *51*, 388–397.

Stansbury, J. W., & Idacavage, M. J. (2016). 3D printing with polymers: Challenges among expanding options and opportunities. *Dental Materials*, *32*(1), 54–64.

Taormina, G., Sciancalepore, C., Messori, M., & Bondioli, F. (2018). 3D printing processes for photocurable polymeric materials: technologies, materials, and future trends. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, *16*(3), 151–160.

Technologies, T. P., Approaches, C., & Perspectives, F. (2026). *D m j - r*. *8*(1).

Valenti, C., Federici, M. I., Masciotti, F., Marinucci, L., Xhimitiku, I., Cianetti, S., & Pagano, S. (2024). Mechanical properties of 3D printed prosthetic materials compared with milled and conventional processing: A systematic review and meta-analysis of in vitro studies. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *132*(2), 381–391.

Vasamsetty, P., Pss, T., Kukkala, D., Singamshetty, M., & Gajula, S. (2020). 3D printing in dentistry–Exploring the new horizons. *Materials Today: Proceedings*, *26*, 838–841.

Wang, J., Goyanes, A., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2016). Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, *503*(1–2), 207–212.

Wang, W., Yu, H., Liu, Y., Jiang, X., & Gao, B. (2019). Trueness analysis of zirconia crowns fabricated with 3-dimensional printing. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *121*(2), 285–291.

Wu, D., Zhao, Z., Zhang, Q., Qi, H. J., & Fang, D. (2019). Mechanics of shape distortion of DLP 3D printed structures during UV post-curing. *Soft Matter*, *15*(30), 6151–6159.

BÖLÜM 24

Diş Hekimliğinde Diş Renginin Değerlendirilmesi: Ölçüm Teknikleri, Klinik Uygulamalar ve Dijital Teknolojiler

Şeyda Saçan[1]

[1] Uzm. Dt., Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Hekimliği Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-1571-8467

GİRİŞ

Estetik diş hekimliği, günümüzde yalnızca fonksiyonel rehabilitasyonun ötesine geçerek bireyin yüz estetiği, özgüveni ve sosyal algısı üzerinde doğrudan etkili olan multidisipliner bir alan hâline gelmiştir. Bu bağlamda diş renginin doğru şekilde belirlenmesi, restoratif ve protetik tedavilerin başarısında belirleyici bir rol oynamaktadır. Doğal diş yapısının optik özelliklerinin doğru analiz edilememesi durumunda, yapılan restorasyonların çevre dokularla uyumsuz görünmesi kaçınılmazdır ve bu durum klinik başarısızlık olarak değerlendirilmektedir (Paravina & Powers, 2004).

Klinik pratikte diş rengi değerlendirmesi uzun yıllar boyunca operatörün görsel algısına dayanan subjektif yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. Ancak insan görme sisteminin fizyolojik sınırlılıkları, çevresel ışık koşulları, göz yorgunluğu ve deneyim farklılıkları gibi faktörler, bu yöntemin güvenilirliğini önemli ölçüde sınırlamaktadır. Bu nedenle modern diş hekimliğinde renk ölçümüne yönelik objektif, tekrarlanabilir ve standardize edilebilir yöntemlerin geliştirilmesi kaçınılmaz hâle gelmiştir (Dagg et al., 2004).

Diş renginin bilimsel olarak tanımlanmasında en yaygın kullanılan sistemlerden biri CIELAB renk alanı olup, bu sistem renk algısını üç boyutlu bir koordinat sistemi içerisinde nicel olarak ifade etmektedir. Klinik araştırmalarda ve uygulamalarda renk değişiminin değerlendirilmesi ise çoğunlukla ΔE parametresi üzerinden yapılmakta ve bu değerler klinik kabul edilebilirlik sınırları ile ilişkilendirilmektedir (Joiner, 2004; Luo et al., 2001).

1. DİŞİN OPTİK ÖZELLİKLERİ

Doğal diş rengi homojen değildir; aynı zamanda basit bir yüzey rengi olmayıp, farklı optik özelliklere sahip dokuların ışıkla etkileşiminin sonucunda ortaya çıkan kompleks bir fenomendir. Bu nedenle diş renginin doğru analiz edilebilmesi için mine ve dentin dokularının optik davranışlarının ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir (Joiner, 2004).

1.1. Mine (Enamel)

Mine dokusu, yüksek derecede mineralize yapısı (%96 hidroksiapatit) ile dişin en sert ve en dış katmanını oluşturur. Optik açıdan değerlendirildiğinde mine, yarı saydam (translusent) bir yapı sergilemekte ve gelen ışığın önemli bir kısmının alt tabakalara iletilmesine olanak tanımaktadır (Joiner, 2004).

Mineye ulaşan ışığın bir bölümü yüzeyden doğrudan yansırken (specular reflection), önemli bir kısmı mine prizmaları boyunca ilerleyerek dentin dokusuna ulaşır. Bu süreçte ışığın bir kısmı mine içerisinde farklı yönlere saçılarak (scattering) dağıtılır. Bu saçılma mekanizması, dişin derinlik algısını ve canlı doğal ve parlak görünümünü oluşturan temel faktörlerden biridir (Paravina & Powers, 2004).

Mine kalınlığının artması, genel olarak dişin daha açık ve daha translusent görünmesine neden olurken; mine yapısındaki mikroyapısal düzensizlikler ışığın difüz yansımasını artırarak renk algısını değiştirebilmektedir (Joiner, 2004).

1.2. Dentin

Dentin dokusu, mineye kıyasla daha düşük mineral içeriğine (%70) ve daha yüksek organik matriks oranına sahiptir. Bu yapısal özellikler dentine daha opak bir karakter kazandırmakta ve diş renginin ana belirleyicisi olmasını sağlamaktadır (Joiner, 2004).

Dentin, ışığı daha fazla absorbe eden ve daha az ileten bir yapıdadır. Aynı zamanda dentin tübüllerinin yoğunluğu ve çapı, ışığın saçılma davranışını etkileyerek renk tonunun oluşumunda kritik rol oynamaktadır. Dentin genellikle sarımsı-kahverengimsi tonlarda olup, mine dokusu bu rengi filtreleyen bir optik ortam gibi davranmaktadır. Bu nedenle klinik olarak gözlemlenen diş rengi, dentin renginin mine tarafından modifiye edilmiş bir yansıması olarak değerlendirilebilir (Paravina & Powers, 2004).

1.3. Işık-Doku Etkileşimleri

Diş dokularında renk oluşumu, ışığın çeşitli fiziksel etkileşimleri sonucunda meydana gelir. Bu etkileşimler şu şekilde ayrılabilir:

- Yansıma (Reflection): Işığın yüzeyden geri dönmesi.
- Kırılma (Refraction): Işığın farklı ortamlar arasında yön değiştirmesi.
- Absorpsiyon (Absorption): Işığın dokular tarafından emilmesi.
- Saçılma (Scattering): Işığın farklı yönlere dağılması (Paravina & Powers, 2004).

Bu mekanizmaların kombinasyonu, dişin optik karakterini ve nihai rengini belirlemektedir. Özellikle mine ve dentin arasındaki optik etkileşim, dişin doğal görünümünün temelini oluşturur.

2. DİŞ RENKLENMELERİNİN ETİYOLOJİSİ

Diş renklenmeleri, etiyolojik faktörlere bağlı olarak farklı kategorilerde incelenmektedir ve bu sınıflandırma, uygulanacak tedavi yaklaşımının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

2.1. Ekstrinsik Renklenmeler

Ekstrinsik renklenmeler, diş yüzeyinde oluşan ve genellikle dış kaynaklı pigmentlerin birikimi sonucu ortaya çıkan renk değişiklikleridir. Bu tür renklenmelerin oluşumunda kromojenik maddeler, pellicle tabakası ile etkileşime girerek diş yüzeyine bağlanmaktadır. Başlıca etiyolojik faktörler; kahve, çay ve kırmızı şarap gibi pigmentli içecekler, sigara ve diğer tütün ürünleri, klorheksidin

gibi bazı ağız gargaraları, yetersiz ağız hijyeni yer almaktadır. Bu tür renklenmeler genellikle yüzeyel olup profesyonel diş temizliği ve polisaj işlemleri ile büyük ölçüde giderilebilmektedir (Carey, 2014).

2.2. İntrinsik Renklenmeler

İntrinsik renklenmeler, dişin mine veya dentin dokusunda meydana gelen yapısal değişiklikler sonucu oluşmaktadır. Bu renklenmeler genellikle diş gelişimi sırasında veya sonrasında oluşabilir. Etiyolojik faktörler arasında tetrasiklin antibiyotik kullanımı, dental florozis, travmaya bağlı pulpal değişiklikler ve genetik mine/dentin hastalıkları bulunmaktadır. Bu tür renklenmelerin tedavisi daha kompleks olup, genellikle bleaching, mikroabrazyon veya protetik restorasyonlar gerektirmektedir (Carey, 2014).

2.3. Yaşa Bağlı Renk Değişiklikleri

Yaşlanma süreciyle birlikte diş dokularında meydana gelen fizyolojik değişiklikler de renk üzerinde belirgin etkilere sahiptir. Zamanla mine tabakası incelirken dentin kalınlaşmakta ve sekonder dentin oluşumu artmaktadır. Bu durum, diş renginin daha koyu ve sarımsı bir tona kaymasına neden olmaktadır (Joiner, 2004).

3. KLİNİK ÖNEMİ VE ESTETİK ETKİLER

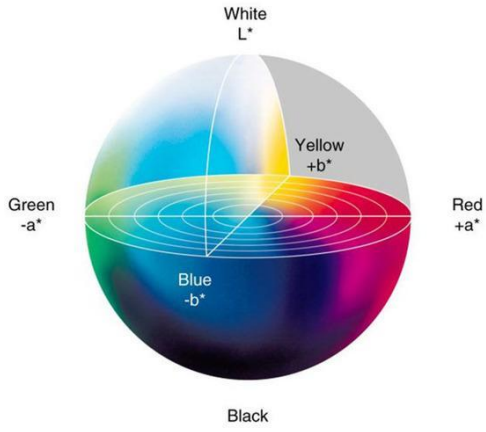
Diş rengindeki değişiklikler yalnızca estetik bir problem olarak değerlendirilmemelidir. Dişlerin görünümü ve rengi, bireyin kendilik algısı, benlik saygısı ve sosyal etkileşimleri üzerinde psikososyal etkilere sahip olabilmektedir. Nitekim dental estetikten duyulan memnuniyetsizliğin daha düşük benlik saygısı ve daha belirgin psikososyal etkilerle ilişkili olduğu; ayrıca diş renginin bireylerin başkaları tarafından algılanışını ve sosyal değerlendirmeleri etkileyebildiği bildirilmiştir (Kershaw et al., 2008; Campos et al., 2020; Stojilković et al., 2024).

Restoratif diş hekimliğinde renk uyumunun sağlanamaması, tedavinin yeniden yapılmasına neden olabilecek ciddi bir klinik problemdir. Bu nedenle renk seçimi sürecinde objektif yöntemlerin kullanılması büyük önem taşımaktadır. Diş renginin belirlenmesi sırasında karşılaşılan zorluklar çok faktörlüdür; ışık kaynağının türü ve şiddeti, metamerizm fenomeni, operatör deneyimi, göz adaptasyonu ve yorgunluğu, çevresel renk etkileri şeklinde özetlenebilir. Bu faktörler, görsel değerlendirme yöntemlerinin güvenilirliğini sınırlamakta ve dijital ölçüm tekniklerinin önemini artırmaktadır. Günümüzde dijital teknolojiler, diş rengi ölçümünde devrim niteliğinde gelişmeler sağlamıştır (Jouhar et al., 2022).

4. RENK BİLİMİ VE ÖLÇÜM SİSTEMLERİ

4.1. CIELAB Renk Sistemi

Diş hekimliğinde renk ölçümünün objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla en yaygın kullanılan sistem CIELAB renk uzayı sistemidir. Bu sistem, renkleri üç boyutlu bir uzayda nicel olarak tanımlamaktadır. L* değeri rengin açıklık seviyesini temsil eder, a* değeri kırmızı-yeşil eksenindeki konumu belirtir ve b* değeri sarı-mavi eksenindeki dağılımı ifade eder (Paravina & Powers, 2004).



Şekil 1. CIELAB renk sistemi

(https://www.linshangtech.com/tech/lab-color-model-color-meter-tech1432.html)

Bu parametrik yapı, diş renginin sayısal olarak ifade edilmesini mümkün kılmakta ve farklı ölçümler arasında karşılaştırma yapılmasına olanak sağlamaktadır.

4.2. Renk Farkı ve Klinik Değerlendirme

Klinik çalışmalarda iki renk arasındaki farkın değerlendirilmesi için kullanılan ΔE değeri, üç boyutlu renk uzayındaki mesafeyi temsil etmektedir. Ancak bu eşik değerlerin ışık koşulları, gözlemci deneyimi ve klinik ortam gibi faktörlere bağlı olarak değişebileceği unutulmamalıdır. Klinik kabul edilebilirlik açısından genel olarak:

ΔE<1: İnsan gözü tarafından algılanamaz

ΔE=1–3: Sınırlı algılanabilirlik

ΔE>3.3: Klinik olarak belirgin fark (Joiner, 2004).

4.3. Gelişmiş Renk Modelleri

CIELAB sistemine alternatif olarak geliştirilen CIEDE2000 formülü, insan görsel algısına daha yakın sonuçlar vermesi nedeniyle özellikle araştırma alanında önem kazanmıştır. Bu model, renk farkını değerlendirirken parlaklık,

doygunluk ve ton farklılıklarını daha hassas şekilde hesaba katmaktadır (Luo et al., 2001).

5. DİŞ RENKLENMELERİNİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

5.1. Görsel (Konvansiyonel) Renk Seçimi

Görsel renk seçimi, diş hekimliğinde uzun yıllardır kullanılan ve klinik pratiğin temelini oluşturan yöntemlerden biridir. Bu yaklaşımda, dişin rengi standart renk skalaları ile karşılaştırılarak belirlenir. Özellikle VITA Classical ve VITA 3D-Master gibi sistemler, klinisyenlere belirli bir referans aralığı sunarak renk seçimini kolaylaştırmaktadır (Paravina & Powers, 2004; Tashkandi, 2010). Bununla birlikte, bu yöntemin en önemli sınırlaması, tamamen operatörün görsel algısına dayanmasıdır. İnsan gözünün ışık koşulları, yorgunluk düzeyi ve çevresel faktörlerden etkilenmesi, ölçümün güvenilirliğini azaltabilmektedir (Dagg et al., 2004).

Klinik uygulamada doğru sonuç elde edebilmek için belirli bir protokol izlenmesi gerekmektedir. Renk seçimi yapılacak ortamın nötr tonlarda olması ve tercihen gün ışığına yakın bir aydınlatma altında değerlendirme yapılması önerilmektedir (Jouhar et al., 2022). Hastanın üzerinde bulunan renkli giysiler veya makyaj gibi dikkat dağıtıcı unsurların elimine edilmesi, gözün adaptasyonunu azaltarak daha doğru bir değerlendirme yapılmasını sağlar. Diş yüzeyinin temizlenmiş olması ve tamamen kurutulmaması da önemlidir; çünkü aşırı kurutma diş renginin olduğundan daha açık algılanmasına neden olabilir.

Renk değerlendirmesinin mümkün olduğunca kısa sürede gerçekleştirilmesi, gözün renk adaptasyonunu önlemek açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle ilk birkaç saniyede yapılan değerlendirmelerin daha güvenilir olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca dişin servikal, orta ve insizal bölgelerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi, doğal dişin renk varyasyonlarının daha doğru analiz edilmesini sağlar (Jouhar et al., 2022; Paravina & Powers, 2004). Bununla birlikte, metamerizm etkisi nedeniyle farklı ışık kaynakları altında yapılan kontroller, seçilen rengin doğruluğunu artırmaktadır. Literatürde, görsel yöntemlerin doğruluğunun sınırlı olduğu ve yaklaşık %50–60 oranında uyum sağladığı bildirilmektedir (Paul et al., 2002).

5.2. Spektrofotometrik Ölçüm

Spektrofotometrik ölçüm yöntemleri, diş renginin objektif olarak değerlendirilmesinde en güvenilir teknikler arasında yer almaktadır. Bu cihazlar, diş yüzeyinden yansıyan ışığın dalga boyu dağılımını analiz ederek renk değerlerini sayısal olarak ifade edebilmektedir. Bu sayede ölçümler, operatör bağımlılığından büyük ölçüde arındırılmış olur ve yüksek tekrarlanabilirlik sağlanır (Da Silva et al., 2008; Kim-Pusateri et al., 2009).

Klinik uygulamada spektrofotometre kullanımı belirli bir standardizasyon gerektirir. Ölçüm öncesinde cihazın üretici talimatlarına uygun şekilde kalibre edilmesi zorunludur. Kalibrasyon işlemi, ölçüm doğruluğunu doğrudan etkileyen en önemli basamaklardan biridir. Diş yüzeyi ölçüm öncesinde temizlenmeli ve hafif nemli bırakılmalıdır. Tükürük veya plak varlığı ölçüm sonuçlarını etkileyebileceğinden, bu tür kontaminasyonların önlenmesi gerekmektedir (Da Silva et al., 2008; Dumke et al., 2024).

Probun diş yüzeyine yerleştirilmesi sırasında açının doğru ayarlanması kritik öneme sahiptir. Ölçüm başlığının diş yüzeyine dik konumlandırılması, ışık yansımasının doğru şekilde analiz edilmesini sağlar (Dumke et al., 2024). Ayrıca dişin farklı bölgelerinden ayrı ayrı ölçüm alınması ve bu ölçümlerin ortalamasının hesaplanması, daha güvenilir sonuçlar elde edilmesine katkı sağlar. Spektrofotometreler, CIELAB değerlerini doğrudan sağlayabilmesi nedeniyle bilimsel çalışmalarda da sıklıkla tercih edilmektedir (Kim-Pusateri et al., 2009).

Bununla birlikte, bu cihazların yüksek maliyetli olması ve bazı yüzeylerde (özellikle çok parlak veya translusent bölgelerde) ölçüm hatalarına neden olabilmesi, kullanımını sınırlayan faktörler arasında yer almaktadır. Ancak genel olarak değerlendirildiğinde, spektrofotometrik ölçüm yöntemleri klinik uygulamalarda "altın standart" olarak kabul edilmektedir (Kim-Pusateri et al., 2009; Paul et al., 2002).

5.3. Kolorimetrik Ölçüm

Kolorimetrik ölçüm cihazları, spektrofotometrelere kıyasla daha basit bir çalışma prensibine sahiptir ve genellikle RGB filtreleri aracılığıyla renk analizi gerçekleştirir. Bu cihazlar, daha ekonomik olmaları ve kullanım kolaylığı sağlamaları nedeniyle bazı klinik ortamlarda tercih edilmektedir (Tung et al., 2002).

Klinik uygulamada kolorimetre kullanımı da belirli bir standardizasyon gerektirir. Ölçüm öncesinde cihazın kalibre edilmesi ve diş yüzeyinin temizlenmesi gerekmektedir. Ölçüm sırasında cihazın diş yüzeyine sabit bir açıyla yerleştirilmesi, sonuçların doğruluğunu artırmaktadır. Aynı bölgeden tekrarlı ölçümler alınması ve ortalama değerlerin kullanılması, ölçüm güvenilirliğini artıran önemli bir yaklaşımdır (Tung et al., 2002).

Bununla birlikte, kolorimetrelerin sınırlı spektral analiz kapasitesi nedeniyle doğruluklarının spektrofotometrelere göre daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, kolorimetrik ölçümler genellikle ön değerlendirme veya yardımcı yöntem olarak kullanılmaktadır (Kim-Pusateri et al., 2009; Tung et al., 2002).

5.4. Dijital Fotoğraf ile Renk Analizi

Dijital fotoğraf teknikleri, son yıllarda diş renginin analizinde önemli bir yer edinmiştir. Gelişmiş kamera sistemleri ve yazılımlar sayesinde elde edilen

görüntüler, uygun kalibrasyon işlemleri ile objektif renk verilerine dönüştürülebilmektedir. Bu yöntem, özellikle laboratuvar iletişimini kolaylaştırması ve kayıt altına alınabilir veri sağlaması açısından büyük avantaj sunmaktadır (Albert et al., 2019; Sampaio et al., 2019).

Klinik uygulamada doğru sonuç elde edebilmek için kamera ayarlarının standardize edilmesi gerekmektedir. Manuel modda çekim yapılması, ISO değerinin düşük tutulması ve diyafram açıklığının yüksek seçilmesi (örneğin f/22) görüntü kalitesini artırmaktadır. Beyaz dengesinin sabitlenmesi, renk doğruluğu açısından kritik öneme sahiptir (Sampaio et al., 2019).

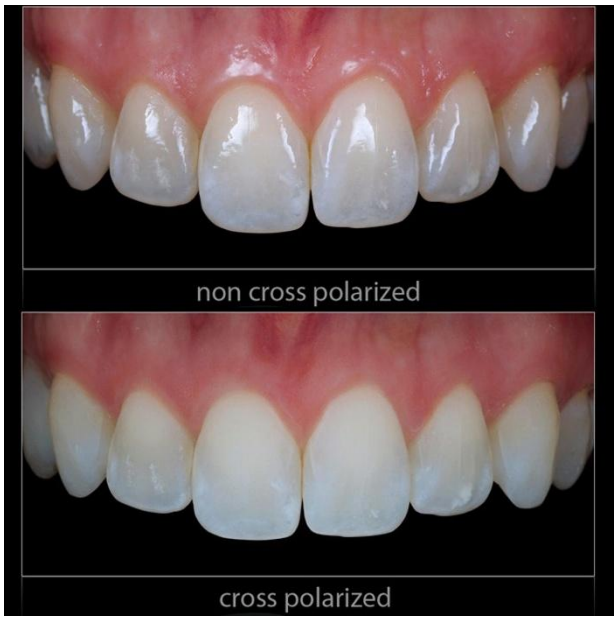
Kalibrasyon sürecinde gri kart veya özel renk kalibrasyon kartlarının kullanılması, elde edilen görüntülerin standardizasyonunu sağlar. Işıklandırma ise genellikle ring flash veya twin flash sistemleri ile sağlanır. Bu tür aydınlatma sistemleri, homojen ışık dağılımı sağlayarak gölgelenmeyi minimize eder (Sampaio et al., 2019).

Elde edilen görüntüler, özel yazılımlar aracılığıyla analiz edilerek CIELAB değerlerine dönüştürülebilir. Bu yöntem, doğru kalibrasyon sağlandığında spektrofotometrik ölçümlerle yüksek korelasyon göstermektedir (Chu et al., 2011; Sampaio et al., 2019).

5.5. Cross-Polarize Fotoğrafçılık

Cross-polarizasyon tekniği, diş yüzeyindeki speküler yansımaları elimine ederek daha doğru renk analizine olanak tanıyan gelişmiş bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknikte hem ışık kaynağına hem de kamera lensine yerleştirilen polarize filtreler sayesinde yüzey parlamaları ortadan kaldırılır ve dişin gerçek renk bileşenleri daha net bir şekilde ortaya çıkar (Lazar et al., 2019; Mahn et al., 2021).

Klinik uygulamada bu yöntemin etkin bir şekilde kullanılabilmesi için uygun ekipman kurulumu gereklidir. Polarize filtrelerin doğru şekilde hizalanması ve ışık açısının optimize edilmesi, elde edilen görüntü kalitesini doğrudan etkiler. Fotoğraf çekimi sırasında standart kamera ayarlarının korunması ve diğer tüm parametrelerin sabit tutulması, ölçümlerin tekrarlanabilirliğini artırmaktadır (Lazar et al., 2019; Sampaio et al., 2019).



Şekil 5. Cross-polarizasyon tekniği ile görüntüleme (https://dental-photo.com/)

Bu yöntemin en önemli avantajı, mine ve dentin yapılarının optik özelliklerini daha doğru şekilde ortaya koyabilmesidir. Özellikle restoratif tedavi planlamasında, dentin renginin doğru analiz edilmesi açısından büyük önem taşır. Literatürde, cross-polarize görüntülerin spektrofotometrik ölçümlerle yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (Lazar et al., 2019; Mahn et al., 2021).

5.6. İntraoral Tarayıcılar

İntraoral tarayıcılar, dijital diş hekimliğinin temel bileşenlerinden biri olarak, dişlerin üç boyutlu görüntüsünü ve renk bilgisini aynı anda kaydedebilmektedir. Bu sistemler, özellikle CAD/CAM teknolojileri ile entegre çalışarak restorasyon süreçlerini hızlandırmaktadır (Mehl et al., 2017).

Klinik kullanım sırasında cihazın kalibrasyonu ve diş yüzeyinin uygun şekilde hazırlanması gerekmektedir. Tarama işlemi sırasında sistematik bir yaklaşım izlenmeli ve tüm diş yüzeyleri eksiksiz şekilde kaydedilmelidir. Elde edilen veriler dijital ortamda analiz edilerek renk bilgisi değerlendirilebilir (Mehl et al., 2017). Bununla birlikte, mevcut intraoral tarayıcıların renk doğruluğu konusunda bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Özellikle parlak yüzeyler ve translusent bölgelerde ölçüm hataları meydana gelebilmektedir. Bu nedenle, bu sistemler genellikle destekleyici yöntem olarak kullanılmaktadır (Mehl et al., 2017; Menini et al., 2024).

5.7. Yeni Nesil Görüntüleme Teknikleri

Optical Coherence Tomography (OCT) ve Near-Infrared (NIR) görüntüleme teknikleri, diş dokularının mikro yapısını inceleyerek renk değişimlerinin altında

yatan nedenleri ortaya koyabilen ileri teknolojilerdir. Bu yöntemler doğrudan renk ölçümü sağlamasa bile özellikle demineralizasyon ve yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde önemli bilgiler sunmaktadır.

5.7.1. Optical Coherence Tomography (OCT)

Optical Coherence Tomography (OCT), biyolojik dokuların mikrometre düzeyinde kesitsel görüntülerini elde etmeye olanak sağlayan, non-invaziv ve iyonizan radyasyon içermeyen ileri bir görüntüleme yöntemidir. Diş hekimliğinde OCT'nin kullanımı, özellikle mine ve dentin gibi sert dokuların optik özelliklerinin analiz edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu teknik, düşük koherensli ışık kullanarak dokuların iç yapısını yüksek çözünürlükte görüntüleyebilmekte ve klasik radyografik yöntemlere kıyasla daha erken dönem değişiklikleri ortaya koyabilmektedir (Shimada et al., 2015).

OCT sistemleri, özellikle swept-source OCT (SS-OCT) gibi gelişmiş varyantları ile gerçek zamanlı görüntüleme sağlayabilmektedir. Bu sistemlerde kullanılan yakın kızılötesi ışık, diş dokularının translusent yapısından faydalanarak derin dokulara kadar penetrasyon gösterebilir. Sağlıklı mine dokusu OCT görüntülerinde nispeten homojen ve düşük sinyal yoğunluğu ile izlenirken, demineralize bölgeler artmış saçılma nedeniyle daha parlak alanlar şeklinde ortaya çıkar. Dentin-mine sınırı (DEJ) ise karakteristik olarak belirgin bir hat şeklinde görüntülenmektedir (Shimada et al., 2015).

Bu yöntemin klinik önemi, yalnızca renk değişimini değerlendirmekle sınırlı olmayıp, aynı zamanda bu değişimlerin altında yatan yapısal bozuklukları ortaya koyabilmesidir. Özellikle erken çürük lezyonları, mine çatlakları ve restorasyon kenar uyumsuzlukları OCT ile yüksek hassasiyetle tespit edilebilmektedir. Ayrıca OCT'nin invaziv olmayan yapısı, hastanın tekrar tekrar değerlendirilmesine olanak tanıyarak tedavi süreçlerinin takibini kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte, OCT'nin sınırlamaları arasında ışık penetrasyonunun sınırlı olması ve opak dokularda görüntü kalitesinin düşmesi yer almaktadır. Ayrıca cihaz maliyetinin yüksek olması, rutin klinik kullanımını sınırlayan önemli bir faktördür (Shimada et al., 2015).

5.7.2. Near-Infrared Imaging (NIR)

Near-Infrared (NIR) görüntüleme, diş dokularının yakın kızılötesi ışık spektrumundaki optik özelliklerinden yararlanarak geliştirilen modern bir tanı yöntemidir. Bu teknikte genellikle 700–1500 nm dalga boyu aralığında ışık kullanılır ve bu dalga boyları mine dokusu tarafından yüksek derecede geçirgenlik gösterir. Bu özellik, özellikle erken demineralizasyon alanlarının ve çürük lezyonlarının tespitinde önemli avantaj sağlar (Angelino et al., 2017).

NIR görüntüleme sistemlerinde, sağlıklı mine dokusu ışığı geçirirken, demineralize bölgelerde artan ışık saçılması nedeniyle bu alanlar daha koyu veya kontrastlı şekilde görüntülenir. Bu sayede erken dönem çürük lezyonları, klasik

radyografik yöntemlere kıyasla daha erken dönemde tespit edilebilir. Ayrıca bu yöntem iyonizan radyasyon içermediğinden, hastalar üzerinde güvenle tekrarlanabilir ölçümler yapılmasına olanak tanır (Angelino et al., 2017).

NIR teknolojisinin önemli avantajlarından biri, restorasyon çevresindeki sekonder çürüklerin değerlendirilmesinde yüksek hassasiyet göstermesidir. Sistematik derlemeler, NIR ve floresans temelli yöntemlerin çürük tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşabildiğini ortaya koymaktadır (Spagopoulos et al., 2023). Ayrıca bu yöntem, çatlakların, demineralizasyon alanlarının ve restorasyon altı patolojilerin değerlendirilmesinde de etkili sonuçlar vermektedir. NIR görüntüleme sistemlerinin yorumlanması belirli bir deneyim gerektirir ve görüntü kontrastı bazı klinik durumlarda değişkenlik gösterebilir. Ayrıca cihazların klinik entegrasyonu henüz tüm merkezlerde yaygın değildir.

5.7.3. Spatial Frequency Domain Imaging (SFDI)

Spatial Frequency Domain Imaging (SFDI), diş dokularının optik özelliklerini nicel olarak analiz etmeye olanak sağlayan ileri düzey bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, doku üzerine farklı frekanslarda desenli ışık projeksiyonu yaparak ışığın saçılma ve absorpsiyon özelliklerini ölçer. Bu sayede diş dokusunun optik parametreleri haritalanabilir ve sağlıklı ile patolojik dokular arasındaki farklar belirgin hale getirilebilir (Bounds & Girkin, 2021).

SFDI'nin en önemli avantajlarından biri, geniş alanlı görüntüleme sağlayarak diş yüzeyinin tamamında optik özelliklerin dağılımını analiz edebilmesidir. Bu yöntem sayesinde mine, dentin ve demineralize bölgeler arasındaki farklar sayısal olarak ortaya konulabilmektedir. Özellikle erken çürük lezyonlarının tespitinde, saçılma katsayısındaki değişikliklerin belirlenmesi önemli bir tanı kriteri olarak değerlendirilmektedir. Bu teknik aynı zamanda diş dokusunun zaman içerisindeki değişimini izleme açısından da büyük potansiyele sahiptir. Remineralizasyon süreçlerinin değerlendirilmesi ve tedavi etkinliğinin izlenmesi gibi alanlarda kullanılabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, SFDI sistemlerinin kompleks yapısı ve klinik kullanım zorlukları, bu yöntemin henüz araştırma düzeyinde kalmasına neden olmaktadır (Bounds & Girkin, 2021).

5.7.4. Fotoakustik Görüntüleme (Photoacoustic Imaging)

Fotoakustik görüntüleme, optik ve ultrasonik prensiplerin birleşimine dayanan yenilikçi bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknikte lazer ışığı dokular tarafından absorbe edilir ve bu absorpsiyon sonucunda oluşan termal genleşme, ultrasonik dalgalar üretir. Bu dalgalar algılanarak dokunun yapısal özellikleri hakkında bilgi elde edilir (Cheng, Shao, Gao, Tao, Ge, & Liu, 2016).

Diş hekimliğinde fotoakustik görüntüleme, özellikle diş kök yapılarının ve çevre dokuların değerlendirilmesinde potansiyel bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Geleneksel görüntüleme yöntemlerine kıyasla iyonizan radyasyon

içermemesi önemli bir avantajdır. Ayrıca bu teknik, dokuların optik özellikleri ile birlikte mekanik özellikleri hakkında da bilgi sağlayabilir (Cheng et al., 2016).

Ancak bu yöntemin klinik kullanımı henüz sınırlıdır ve çoğunlukla deneysel çalışmalarla sınırlı kalmaktadır. Sistemlerin karmaşık yapısı ve yüksek maliyeti, yaygın klinik uygulamaya geçişi zorlaştırmaktadır.

6. KLİNİK İŞ AKIŞI VE KARAR VERME STRATEJİLERİ

Diş renginin doğru belirlenmesi, yalnızca tek bir ölçüm yöntemine dayandırılmamalı, aksine çok yönlü bir değerlendirme yaklaşımı ile ele alınmalıdır. Klinik pratikte renk tayini süreci; hastanın bireysel özellikleri, çevresel faktörler, kullanılan materyaller ve ölçüm yöntemlerinin doğruluk düzeyleri göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. Bu bağlamda, klinisyenlerin yalnızca sayısal verilere değil, aynı zamanda estetik algıya ve klinik deneyime de başvurması gerekmektedir (Jouhar et al., 2022; Menini et al., 2024).

Renk analizi sürecinde ilk aşama, hastanın mevcut diş renginin doğru şekilde kayıt altına alınmasıdır. Bu aşamada hem görsel hem de dijital yöntemlerin birlikte kullanılması önerilmektedir. Özellikle restoratif veya protetik tedavi planlamasında, dişin farklı bölgelerindeki renk varyasyonlarının dikkate alınması büyük önem taşır. Servikal bölgenin genellikle daha koyu, insizal bölgenin ise daha translusent olduğu göz önünde bulundurulmalı ve renk seçimi bu anatomik farklılıklara göre yapılmalıdır (Chu et al., 2011; Paravina & Powers, 2004).

Diş rengi belirleme sürecinin sistematik bir yaklaşımla yürütülmesi hem hata payını azaltmakta hem de tedavi başarısını artırmaktadır. Bu doğrultuda, klinik uygulamada kullanılabilecek bir karar algoritması geliştirilmiştir (Menini et al., 2024).

İlk olarak hastanın ağız içi ortamı değerlendirilmekte ve diş yüzeyleri plak, leke ve diğer dış faktörlerden arındırılmaktadır. Bunu takiben, ortam ışığı standardize edilmekte ve mümkünse gün ışığına yakın aydınlatma koşulları sağlanmaktadır. İlk renk değerlendirmesi görsel yöntemle yapılmakta ve bu değerlendirme kısa süre içerisinde tamamlanmaktadır. Elde edilen ön veriler, spektrofotometrik ölçüm veya dijital fotoğraf analizi ile doğrulanmaktadır (Mahn et al., 2021).

Eğer elde edilen veriler arasında uyumsuzluk bulunursa, cross-polarize fotoğrafçılık gibi ileri yöntemler devreye sokularak daha detaylı bir analiz yapılmaktadır. Son aşamada ise elde edilen tüm veriler bir araya getirilerek klinik karar verilmektedir. Bu çok aşamalı yaklaşım hem subjektif hem de objektif verilerin dengeli bir şekilde kullanılmasını sağlamaktadır (Lazar et al., 2019; Mahn et al., 2021).

Tek bir yönteme dayalı renk belirleme yaklaşımının sınırlamaları göz önüne alındığında, kombine yöntemlerin kullanımı günümüzde en güvenilir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu kapsamda önerilen klinik protokol, farklı yöntemlerin avantajlarını bir araya getirerek daha doğru sonuçlar elde edilmesini amaçlamaktadır (Mahn et al., 2021; Menini et al., 2024).

Klinik uygulama, öncelikle görsel değerlendirme ile başlatılmaktadır. Bu aşamada elde edilen renk bilgisi, klinisyene genel bir referans sağlamaktadır. Ardından spektrofotometrik ölçüm yapılarak objektif veriler elde edilmekte ve bu veriler görsel değerlendirme ile karşılaştırılmaktadır. Bu iki yöntem arasında uyum sağlanması durumunda, sonuç güvenilir kabul edilmektedir.

Daha ileri doğrulama gerektiren durumlarda, dijital fotoğraf ve cross-polarize teknikler kullanılarak detaylı analiz yapılmaktadır. Özellikle estetik beklentinin yüksek olduğu vakalarda bu yöntemlerin kullanılması önerilmektedir (Menini et al., 2024). İntraoral tarayıcılar ise dijital iş akışının bir parçası olarak destekleyici rol oynamaktadır.

Bu kombine yaklaşım, klinik hataları minimize etmekte ve hasta memnuniyetini artırmaktadır. Literatürde, çoklu yöntem kullanımının tek bir yönteme göre daha yüksek doğruluk sağladığı açıkça ortaya konmuştur (Menini et al., 2024).

Son yıllarda yapay zeka (AI) teknolojilerinin diş hekimliğine entegrasyonu, renk analizi alanında önemli yenilikler sağlamıştır. Makine öğrenmesi algoritmaları, büyük veri setleri üzerinden eğitilerek diş rengi analizinde yüksek doğruluk oranlarına ulaşabilmektedir. Bu sistemler, dijital fotoğraflar veya intraoral tarayıcı verileri üzerinden otomatik renk analizi yapabilmekte ve klinisyene öneriler sunabilmektedir (Kim et al., 2018).

Özellikle derin öğrenme (deep learning) modelleri, dişin farklı bölgelerindeki renk varyasyonlarını analiz ederek daha hassas sonuçlar elde edilmesini mümkün kılmaktadır. Bu sistemler, insan gözünün algılayamayacağı küçük renk farklarını bile tespit edebilmekte ve restoratif tedavilerin estetik başarısını artırmaktadır (Jeong et al., 2025).

Bununla birlikte, yapay zeka sistemlerinin klinik uygulamalarda yaygınlaşabilmesi için daha fazla validasyon çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Veri standardizasyonu, etik konular ve sistemlerin güvenilirliği gibi faktörler, bu teknolojilerin gelecekteki kullanımını belirleyecek önemli unsurlar arasında yer almaktadır.

Diş rengi ölçümü ve görüntüleme teknolojileri, dijitalleşmenin etkisiyle hızla gelişmeye devam etmektedir. Gelecekte, bu alanda daha entegre ve otomatik sistemlerin kullanılması beklenmektedir. Özellikle yapay zeka destekli sistemlerin, klinik karar verme süreçlerini desteklemesi ve hatta bazı durumlarda yönlendirmesi mümkün olacaktır. Bunun yanı sıra, multispektral görüntüleme

sistemleri ve gelişmiş optik sensörler sayesinde diş renginin daha hassas ve detaylı analiz edilmesi mümkün hale gelecektir. Bu teknolojiler, yalnızca estetik değerlendirme değil, aynı zamanda diş dokularının sağlık durumunun belirlenmesinde de kullanılabilecektir (Revilla-León et al., 2023).

Dijital diş hekimliğinin gelişmesiyle birlikte, renk analizi süreçlerinin tamamen dijital ortama taşınması ve laboratuvar ile klinik arasındaki iletişimin daha hızlı ve hatasız hale gelmesi beklenmektedir. Bu durum, tedavi süreçlerini kısaltacak ve hasta memnuniyetini artıracaktır.

7. SONUÇ

Diş renginin doğru belirlenmesi, estetik diş hekimliğinin en önemli unsurlarından biridir. Geleneksel görsel yöntemler, pratik olmalarına rağmen subjektif olmaları nedeniyle sınırlı güvenilirlik sunmaktadır. Buna karşın, spektrofotometrik ölçümler ve dijital analiz yöntemleri daha objektif ve tekrarlanabilir sonuçlar sağlamaktadır.

Günümüzde en güvenilir yaklaşım, farklı ölçüm yöntemlerinin birlikte kullanılmasıdır. Kombine klinik protokoller hem subjektif hem de objektif verilerin dengeli bir şekilde değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Yapay zeka ve dijital teknolojilerin gelişimi ile birlikte, gelecekte diş rengi analizinin daha hassas, hızlı ve standart hale gelmesi beklenmektedir.

KAYNAKÇA

Angelino, K., Edlund, D. A., & Shah, P. (2017). Near-infrared imaging for detecting caries and structural deformities in teeth. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine, 5*, 2300107. doi:10.1109/JTEHM.2017.2695194.

Albert, C. J., Da Silva, E. N., Penteado, M. M., De Lima, D. R., Kimpara, E. T., & Uemura, E. S. (2019). Color assessment in dental prostheses: The use of smartphones as process tools. *Brazilian Dental Science, 22*, 573–577.

Bounds, A. D., & Girkin, J. M. (2021). Early stage dental caries detection using near infrared spatial frequency domain imaging. *Scientific Reports, 11*, 2433. doi:10.1038/s41598-021-81922-0.

Campos, L. A., Costa, M. A., Bonafé, F. S. S., Marôco, J., & Campos, J. A. D. B. (2020). Psychosocial impact of dental aesthetics on dental patients. *International Dental Journal, 70*(5), 321–327. doi:10.1111/idj.12574.

Carey, C. M. (2014). Tooth whitening: What we now know. *Journal of Evidence-Based Dental Practice, 14*, 70–76.

Cheng, R., Shao, J., Gao, X., Tao, C., Ge, J., & Liu, X. (2016). Noninvasive assessment of early dental lesion using a dual-contrast photoacoustic tomography. *Scientific Reports, 6*, 21798. doi:10.1038/srep21798.

Chu, S. J., Devigus, A., & Paravina, R. D. (2011). *Fundamentals of color: Shade matching and communication in esthetic dentistry*. Quintessence Publishing.

Da Silva, J. D., Park, S. E., Weber, H. P., & Ishikawa-Nagai, S. (2008). Clinical performance of a newly developed spectrophotometric system on tooth color reproduction. *Journal of Prosthetic Dentistry, 99*(5), 361–368. doi:10.1016/S0022-3913(08)60083-9.

Dagg, H., O'Connell, B., Claffey, N., Byrne, D., & Gorman, C. (2004). The influence of some different factors on the accuracy of shade selection. *Journal of Oral Rehabilitation, 31*, 900–904.

Dumke, J. A., Fantine, L. A., Nogueira, S., Gaidarji, B., Righes, D. Z., Mariano da Rocha, B. G. P., & Durand, L. B. (2024). The effect of positioning guide color on shade measurements using a clinical spectrophotometer. *Brazilian Dental Journal, 35*, e245995. doi:10.1590/0103-6440202405995.

Jeong, J.-S., Kim, K.-S., Gu, Y., Yang, L. Y., Yoon, D.-H., Wang, L., Zhang, M., & Kim, J.-H. (2025). Evaluation of VITA shade–based tooth color categories using deep learning. *Scientific Reports, 15*, 40098. doi:10.1038/s41598-025-23954-4.

Joiner, A. (2004). Tooth colour: A review of the literature. *Journal of Dentistry, 32*(Suppl. 1), 3–12. doi:10.1016/j.jdent.2003.10.013.

Jouhar, R., Ahmed, M. A., & Khurshid, Z. (2022). An overview of shade selection in clinical dentistry. *Applied Sciences, 12*(14), 6841. doi:10.3390/app12146841.

Kershaw, S., Newton, J. T., & Williams, D. M. (2008). The influence of tooth colour on the perceptions of personal characteristics among female dental patients: Comparisons of unmodified, decayed and 'whitened' teeth. *British Dental Journal, 204*(5), E9. https://doi.org/10.1038/bdj.2008.134.

Kim, M., Kim, B., Park, B., Lee, M., Won, Y., Kim, C.-Y., & Lee, S. (2018). A digital shade-matching device for dental color determination using the support vector machine algorithm. *Sensors, 18*(9), 3051.

Lazar, R., Culic, B., Gasparik, C., Lazar, C., & Dudea, D. (2019). The accuracy of dental shade matching using cross-polarization photography. *International Journal of Computerized Dentistry, 22*, 343–351.

Luo, M. R., Cui, G., & Rigg, B. (2001). The development of the CIE 2000 colour-difference formula: CIEDE2000. *Color Research & Application, 26*(5), 340–350.

Mahn, E., Tortora, S. C., Olate, B., Cacciuttolo, F., Kernitsky, J., & Jorquera, G. (2021). Comparison of visual analog shade matching, a digital visual method with a cross-polarized light filter, and a spectrophotometer for dental color matching. *Journal of Prosthetic Dentistry, 125*(3), 511–516.

Mehl, A., Bosch, G., Fischer, C., & Ender, A. (2017). In vivo tooth-color measurement with a new 3D intraoral scanning system in comparison to conventional digital and visual color determination methods. *International Journal of Computerized Dentistry, 20*, 343–361.

Menini, M., Rivolta, L., Manauta, J., Nuvina, M., Kovacs-Vajna, Z. M., & Pesce, P. (2024). Dental color-matching ability: Comparison between visual determination and technology. *Dentistry Journal, 12*(9), 284. doi:10.3390/dj12090284.

Paravina, R. D., Powers, J. M. (2004). *Esthetic color training in dentistry*. Elsevier Mosby.

Paul, S., Peter, A., Pietrobon, N., & Hämmerle, C. H. F. (2002). Visual and spectrophotometric shade analysis of human teeth. *Journal of Dental Research, 81*(8), 578–582. doi:10.1177/154405910208100815.

Revilla-León, M., Gómez-Polo, M., Vyas, S., Barmak, B. A., Gallucci, G. O., Att, W., & Krishnamurthy, V. R. (2023). Artificial intelligence applications in implant dentistry: A systematic review. *The Journal of Prosthetic Dentistry, 129*(2), 293–300. doi:10.1016/j.prosdent.2021.05.008.

Sampaio, C. S., Atria, P. J., Hirata, R., & Jorquera, G. (2019). Variability of color matching with different digital photography techniques and a gray reference card. *Journal of Prosthetic Dentistry, 121*(2), 333–339.

Shimada, Y., Sadr, A., Sumi, Y., & Tagami, J. (2015). Application of optical coherence tomography (OCT) for diagnosis of caries, cracks, and defects of restorations. *Current Oral Health Reports, 2*(2), 73–80. doi:10.1007/s40496-015-0045-z.

Spagopoulos, D., Michou, S., Gizani, S., Pappa, E., & Rahiotis, C. (2023). Fluorescence and near-infrared light for detection of secondary caries: A systematic review. *Dentistry Journal, 11*(12), 271. doi:10.3390/dj11120271.

Stojilković, M., Gušić, I., Berić, J., Prodanović, D., Pecikozić, N., Veljović, T., Mirnić, J., & Đurić, M. (2024). Evaluating the influence of dental aesthetics on psychosocial well-being and self-esteem among students of the University of Novi Sad, Serbia: A cross-sectional study. *BMC Oral Health, 24*, 277. doi:10.1186/s12903-024-04002-5.

Tashkandi, E. (2010). Consistency in color parameters of a commonly used shade guide. *The Saudi Dental Journal, 22*(1), 7–11.

Tung, F. F., Goldstein, G. R., Jang, S., & Hittelman, E. (2002). The repeatability of an intraoral dental colorimeter. *Journal of Prosthetic Dentistry, 88*(6), 585–590. doi:10.1067/mpr.2002.129803.

BÖLÜM 25

Maksiller Transversal Yetersizlik ve Hızlı Üst Çene Genişletmesi: Konvansiyonel RME'den MARPE'ye

İbrahim Taylan Çelik[1]

[1] Arş. Gör., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0008-5556-2437

1. Giriş

Maksiller transversal yetersizlik, üst çenenin transversal boyutlarının mandibula ile uyumsuz olmasıyla karakterize önemli bir dentofasiyal problemdir. Klinik olarak dar maksiller dental ark, yüksek palatal kubbe ve posterior çapraz kapanış gibi bulgularla kendini gösterebilir (Kutin & Hawes, 1969; McNamaraa, 2000). Maksiller darlığın çocuk ve adölesan bireylerde sık karşılaşılan bir ortodontik problem olduğu ve tedavi planlamasında transversal ilişkinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (McNamaraa, 2000).

Maksiller transversal yetersizliğin tedavisinde hızlı üst çene genişletmesi uzun yıllardır kullanılan temel ortopedik yaklaşımlardan biridir. Hızlı üst çene genişletmesinin temel amacı, posterior dişlerde yalnızca dental hareket oluşturmak yerine midpalatal suturun ayrılmasını sağlayarak maksillada iskeletsel genişleme elde etmektir (Bishara & Staley, 1987; A. J. Haas, 1961).

Bununla birlikte tedaviye verilen iskeletsel ve dentoalveoler yanıt; hastanın yaşı, sutural maturasyonu, kullanılan aparey ve ankraj biçimine göre değişmektedir. Özellikle geç adölesan ve erişkin hastalarda konvansiyonel diş destekli genişletmenin sınırlılıkları, ekspansiyon kuvvetlerinin doğrudan maksiller kemiğe iletilmesini amaçlayan minivida destekli hızlı palatal genişletme sistemlerinin geliştirilmesine neden olmuştur (Brunetto, Sant'Anna, Machado, & Moon, 2017; Lee, Park, Park, & Hwang, 2010; Lin et al., 2015).

2. Maksiller Transversal Yetersizlik: Etiyoloji ve Tanı

Maksiller transversal yetersizliğin gelişiminde genetik, çevresel ve fonksiyonel faktörler birlikte rol oynayabilmektedir. Kraniyofasiyal büyümenin genetik kontrolü, maksillanın transversal boyutlarının belirlenmesinde önemli olmakla birlikte; çevresel ve fonksiyonel etkenler özellikle büyüme döneminde dental arkların biçimlenmesini değiştirebilir (Proffit, Fields, Larson, & Sarver, 2018). Uzun süreli emme alışkanlıkları, düşük dil postürü ve orofasiyal kas dengesindeki değişiklikler üst dental arkın daralmasına katkıda bulunabilecek faktörler arasında gösterilmektedir (LINDNER & MODÉER, 1989). Solunum biçimi de maksiller transversal morfoloji ile ilişkilendirilen faktörlerden biridir. Nazal obstrüksiyona bağlı kronik ağız solunumu, dilin daha aşağı konumlanmasına ve perioral kas dengelerinin değişmesine eşlik edebilir. Bununla birlikte ağız solunumu ile maksiller darlık arasındaki ilişkinin tek yönlü bir neden-sonuç ilişkisi şeklinde yorumlanması uygun değildir. Kraniyofasiyal büyüme paterni, nazofaringeal anatomi ve kas fonksiyonları birlikte değerlendirilmelidir (McNamara Jr et al., 2015).

Maksiller transversal yetersizliğin en sık görülen klinik bulgularından biri posterior çapraz kapanıştır. Bununla birlikte, posterior çapraz kapanışın klinik olarak gözlenmemesi, iskeletsel düzeyde transversal bir yetersizliğin bulunmadığı anlamına gelmemektedir. Maksiller posterior dişlerin bukkale,

mandibular posterior dişlerin ise linguale devrilmesiyle gelişen dentoalveoler kompansasyon, maksillomandibular bazal kemikler arasındaki transversal uyumsuzluğu klinik olarak maskeleyebilir (McNamaraa, 2000).

Tanı sırasında posterior çapraz kapanışın tek veya çift taraflı olması kadar fonksiyonel bir mandibular kaymanın bulunup bulunmadığı da önemlidir. Fonksiyonel unilateral çapraz kapanışlarda mandibula erken oklüzal temaslardan kaçınmak amacıyla lateral yönde kayabilir. Büyüme sürecinde devam eden asimetrik fonksiyon, dental ve iskeletsel asimetrinin kalıcı olmasına sebep olabileceğinden erken tanı ve tedavi önem taşımaktadır (Bishara, Burkey, & Kharouf, 1994; Marshall, Southard, & Southard, 2005).

Klinik muayene sırasında maksiller ve mandibular dental arkların transversal ilişkisi, palatal kubbenin biçimi, posterior dişlerin aksiyal eğimleri, dental orta hatlar ve mandibulanın kapanış yolu incelenmelidir. Dental model veya dijital model analizlerinde interkanin ve intermolar mesafeler değerlendirilebilir. Bununla birlikte yalnızca tüberkül tepeleri arasındaki mesafelere dayalı ölçümler, posterior dişlerin eğiminden etkilenebileceği için iskeletsel genişliği doğrudan yansıtmayabilir.

Günümüzde üç boyutlu görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi transversal problemlerin değerlendirilmesini önemli ölçüde değiştirmiştir. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT/CBCT), süperpozisyonun bulunmaması ve koronal, sagittal ve aksiyal kesitlerin birlikte incelenebilmesi sayesinde posterior dişlerin inklinasyonlarının, bukkal alveoler kemiğin ve palatal anatomik yapıların değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Garrett et al., 2008; Nojima, Nojima, Cunha, Guss, & Sant'Anna, 2018).

Ekspansiyon yönteminin seçiminde değerlendirilmesi gereken bir diğer nokta midpalatal suturun maturasyon düzeyidir. Angelieri ve arkadaşları CBCT görüntüleri üzerinden midpalatal sutur maturasyonunu A, B, C, D ve E olmak üzere beş evrede sınıflandırmış ve kronolojik yaş ile sutural maturasyon arasında birebir ilişki olmadığını ortaya koymuştur (Angelieri et al., 2013). Bu durum, aynı kronolojik yaştaki iki hastanın konvansiyonel RME'ye farklı iskeletsel yanıt verebilmesinin biyolojik temellerinden birini açıklamaktadır.

Bu nedenle transversal tedavi planlamasının yalnızca hastanın kronolojik yaşına göre yapılması yeterli değildir. Büyüme potansiyeli, sutural maturasyon, periodontal dokuların sınırları, posterior dişlerin başlangıç inklinasyonları, gerekli genişletme miktarı ve hastanın genel kraniyofasiyal yapısı birlikte değerlendirilmelidir (Angelieri et al., 2013; Nojima et al., 2018).

Maksiller genişletmede kullanılacak yöntem de bu değerlendirmelere göre değişmektedir. Erken yaşlarda yavaş veya hızlı maksiller genişletme yöntemleri uygulanabilirken, iskeletsel maturasyonun ilerlediği hastalarda konvansiyonel RME'nin etkinliği azalabilir. Bu bireylerde MARPE veya cerrahi destekli hızlı

maksiller genişletme seçenekleri gündeme gelebilir (Bishara & Staley, 1987; Chamberland & Proffit, 2008).

3. Hızlı Üst Çene Genişletmesi: Biyomekanik ve Klinik Etkiler

Hızlı üst çene genişletmesinin temel amacı, kısa süre içerisinde yüksek şiddette kuvvetler oluşturarak ortodontik diş hareketinden çok ortopedik bir etki meydana getirmektir. Ekspansiyon vidasının aktivasyonu sırasında kuvvet başlangıçta ankraj dişlerine ve periodontal dokulara aktarılmakta, periodontal ligamentin dental hareket kapasitesini aşan kuvvetler ise maksiller sutural sisteme iletilmektedir (Braun, Bottrel, Lee, Lunazzi, & Legan, 2000; A. J. Haas, 1965; Isaacson, Wood, & Ingram, 1964).

Konvansiyonel RME'nin iskeletsel etkisinin temelini midpalatal suturun ayrılması oluşturur. Ekspansiyon sonrasında santral kesiciler arasında meydana gelen geçici diastema, klinik olarak sutural ayrılmanın en karakteristik bulgularından biridir. Aktif genişletme sona erdikten sonra transseptal periodontal liflerin etkisiyle bu diastema çoğunlukla spontan şekilde kapanmaktadır.

Midpalatal sutur ekspansiyon sırasında önemli bir anatomik yapı olmakla birlikte, maksiller segmentlerin ayrılmasına direnç yalnızca bu suturdan kaynaklanmamaktadır. Maksillanın frontal, zigomatik, sfenoid ve palatin kemiklerle olan bağlantıları da ekspansiyon kuvvetlerine karşı bir direnç meydana getirir. Bu nedenle hastanın iskeletsel maturasyonu arttıkça sirkummaksiller suturların oluşturduğu direnç de klinik olarak daha önemli hale gelmektedir (Braun et al., 2000; Melsen, 1975).

RME apareyleri tarihsel süreç içerisinde farklı tasarımlarla kullanılmıştır. Haas tipi genişletme apareyi diş ve doku desteğini birlikte kullanırken, Biederman tarafından tanımlanan Hyrax apareyi palatal akrilik komponent içermeyen ve temel ankrajını dişlerden alan hijyenik bir sistem olarak geliştirilmiştir (Biederman, 1968; A. J. Haas, 1961). Bonded genişleticilerde posterior dişlerin oklüzal yüzeylerini örten akrilik yapı aracılığıyla özellikle vertikal kontrolün artırılması amaçlanmaktadır (Memikoglu & Işeri, 1999).

CBCT çalışmalarının kullanıma girmesiyle maksiller genişlemenin üç boyutlu özellikleri daha ayrıntılı biçimde gösterilmiştir. Garrett ve arkadaşları RME'nin maksiller iskelet üzerindeki etkilerini CBCT ile değerlendirmiş ve toplam genişlemenin iskeletsel ve dentoalveoler bileşenlerden oluştuğunu ortaya koymuştur (Garrett et al., 2008).

Toplam intermolar genişlemenin tamamı maksiller segmentlerin ortopedik ayrılmasına bağlı değildir. Konvansiyonel diş destekli apareylerde posterior ankraj dişlerinin bukkale devrilmesi ve alveoler proseslerde meydana gelen deformasyon da toplam genişlemeye katkıda bulunur. Haas ve Hyrax tipi genişleticilerin bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, her iki

apareyde de iskeletsel ve dentoalveoler değişikliklerin birlikte oluştuğu gösterilmiştir (Garib, Henriques, Janson, Freitas, & Coelho, 2005). Bu nedenle klinik olarak elde edilen intermolar genişlik, doğrudan iskeletsel ekspansiyon miktarı olarak değerlendirilmemelidir.

Posterior dişlerdeki bukkal tipping, özellikle sutural direncin arttığı ileri yaşlarda daha belirgin olabilir ve periodontal dokular üzerinde ek stres oluşturabilir. Bukkal alveoler kemiğin ince olduğu bireylerde köklerin kortikal plağa yaklaşması periodontal sınırlar açısından önem taşır. Palatal genişletme sonrasında posterior dişlerin destek dokularında değişiklikler görülebileceği bildirilmiştir (Greenbaum & Zachrisson, 1982).

RME, dental ve alveoler yapıların yanı sıra nazal kaviteyi de etkileyebilir. Midpalatal suturun açılmasıyla nazal transversal boyutlarda artış ve nazal hava yolu direncinde değişiklikler bildirilmektedir (Bicakci, Agar, Sökücü, Babacan, & Doruk, 2005; A. J. Haas, 1961, 1965; Hershey, Stewart, & Warren, 1976). Bununla birlikte anatomik genişleme her hastada aynı düzeyde fonksiyonel solunum iyileşmesi sağlamadığından, RME nazal obstrüksiyonun primer tedavisi olarak değerlendirilmemelidir (Balasubramanian, Kalaskar, & Kalaskar, 2022).

RME sonrasında sagittal ve vertikal yönde de sekonder değişiklikler görülebilir. Maksillada sınırlı anterior-inferior hareket ve mandibulada aşağı-geri rotasyon bildirilmiştir (Bishara & Staley, 1987; A. J. Haas, 1961; Majourau & Nanda, 1994). Bonded apareyler, posterior dişleri örten akrilik yapı sayesinde vertikal kontrolü artırmak amacıyla kullanılabilir (Memikoglu & Işeri, 1999). Ancak özellikle büyüyen hastalarda bu değişiklikler değerlendirilirken doğal büyüme, başlangıç maloklüzyonu ve takip süresi dikkate alınmalıdır.

Aktivasyon sırasında dişler ve palatal bölgede basınç veya ağrı görülebilir ve bu şikayetler özellikle sutural direncin arttığı bireylerde daha belirgin olabilir (Barone, De Stefani, Cavallari, Gracco, & Bruno, 2023; A. J. Haas, 1961; Melsen, 1975). Bu nedenle aktivasyon protokolü hastanın iskeletsel maturasyonu, aparey tasarımı ve hedeflenen ekspansiyon miktarına göre bireyselleştirilmelidir.

Aktif ekspansiyon sonrasında retansiyon, sutural kemik oluşumu ve çevre dokuların yeniden organizasyonu açısından önemlidir. Bu nedenle genişletici genellikle bir süre pasif olarak ağızda bırakılır. Uzun dönem çalışmalar, belirli düzeyde relaps görülebilmekle birlikte uygun retansiyonla elde edilen transversal kazanımların önemli ölçüde korunabildiğini göstermektedir (Cameron, Franchi, Baccetti, & McNamara Jr, 2002; A. Haas, 1980; Lima, Lima Filho, & Bolognese, 2005).

4. Konvansiyonel RME'den MARPE'ye Güncel Yaklaşımlar

Konvansiyonel RME özellikle büyüme dönemindeki hastalarda başarılı bir tedavi yöntemi olmakla birlikte, iskeletsel maturasyonun ilerlemesiyle birlikte dental ankraj üzerinden uygulanan kuvvetlerin midpalatal suturu açma kapasitesi

azalabilmektedir. Yaşla birlikte midpalatal ve sirkummaksillersuturların interdigitasyonunun artması, uygulanan kuvvetlerin daha büyük bölümünün dentoalveoler yapılarda ortaya çıkmasına neden olabilir (Angelieri et al., 2013; Bishara & Staley, 1987; Melsen, 1975).

Bu durumda posterior dişlerde aşırı bukkal tipping, periodontal dokular üzerinde artmış stres, alveoler bending ve yetersiz iskeletsel genişleme görülebilir. Erişkin hastalarda geleneksel olarak cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme (SARME) bu direncin aşılması amacıyla kullanılan yöntemlerden biri olmuştur (Betts, Vanarsdall, Barber, Higgins-Barber, & Fonseca, 1995; Chamberland & Proffit, 2008). Ancak cerrahinin oluşturduğu morbidite, maliyet ve hasta kabulü gibi faktörler daha az invaziv yöntemlerin geliştirilmesine yöneltmiştir.

Kemik ankrajının ortodontide yaygınlaşması bu noktada maksiller genişletmeye yeni bir yaklaşım kazandırmıştır. MARPE sistemlerinde genişletme kuvvetinin önemli bir bölümü palatal kemiğe yerleştirilen minividalar aracılığıyla doğrudan maksiller bazal kemiğe aktarılmaktadır. Böylece dental ankrajın azaltılması, sutural yapılara daha etkin kuvvet iletilmesi ve konvansiyonel RME'de görülen dentoalveoler yan etkilerin sınırlandırılması amaçlanmaktadır (Lee et al., 2010; Lin et al., 2015).

MARPE, erişkin ve geç adölesan bireylerde cerrahi girişim gereksinimini azaltmak ve ekspansiyon kuvvetlerini doğrudan maksiller kemiğe iletmek amacıyla geliştirilmiş bir yaklaşımdır. Dört minivida destekli sistemlerle erişkin bireylerde noncerrahi midpalatal sutur ayrılmasının mümkün olabileceği gösterilmiş ve bu yaklaşım daha sonraki MARPE tasarımlarının temelini oluşturmuştur (Lee et al., 2010).

Takip eden yıllarda farklı minivida destekli ekspander tasarımları geliştirilmiştir. Bu sistemlerin ortak prensibi, ekspansiyon vidası ile palatal kemiğe yerleştirilen geçici ankraj aygıtları arasında rijit bir bağlantı oluşturarak kuvvetin daha doğrudan kemiğe aktarılmasıdır. Bazı apareyler yalnızca kemikten destek alırken, klinikte yaygın kullanılan sistemlerin önemli bir bölümü diş-kemik destekli hibrit tasarıma sahiptir.

MARPE'nin konvansiyonel RME'ye göre temel biyomekanik avantajı, toplam genişlemenin daha büyük bölümünün iskeletsel yapılardan elde edilmesinin amaçlanmasıdır. Geç adölesan bireylerde kemik destekli ve diş destekli genişletme sistemleri arasında iskeletsel ve dentoalveoler yanıtların dağılımı açısından farklılıklar bulunduğu bildirilmiştir(Lin et al., 2015). Güncel sistematik derleme ve meta-analizlerde de geçici ankraj aygıtlarıyla desteklenen genişletme yöntemlerinin belirli hasta gruplarında dentoalveoler ve periodontal açıdan avantaj sağlayabileceği belirtilmektedir (Barreneche-Calle, Marín-Arboleda, Gómez-Gómez, Agudelo-Suárez, & Ramírez-Ossa, 2024).

MARPE ile başarılı genişlemenin sağlanmasında minivida stabilitesi ve hasta anatomisine uygun planlama önemli rol oynar. Palatal kemik ve yumuşak doku kalınlığı, anatomik komşuluklar, minividanın çapı ve uzunluğu ile kortikal tutulum birlikte değerlendirilmelidir (Ludwig et al., 2011; Nojima et al., 2018). Minivida seçiminin standart bir protokolden ziyade palatal kemik kalınlığı, yumuşak doku kalınlığı ve aparey komponentleri dikkate alınarak bireyselleştirilmesi önerilmektedir (Nojima et al., 2018).

Palatal minividalarda bikortikal ankraj, genişletme sırasında oluşan yüksek kuvvetlere karşı stabilite açısından avantaj sağlayabilir. Palatal ve nazal kortikal tabakalardan destek alınması minivida direncini artırabilir; ancak anatomik varyasyonlar nedeniyle bikortikal yerleşim planlanırken üç boyutlu görüntüleme ve uygun vida uzunluğu seçimi önem taşır (Nojima et al., 2018).

MARPE'nin başarısı yalnızca minivida özelliklerine bağlı değildir. Midpalatal ve sirkummaksillersuturların maturasyon düzeyi de tedavi yanıtının önemli belirleyicilerindendir. Midpalatal sutur maturasyonunun kronolojik yaşla birebir örtüşmemesi, özellikle geç adölesan ve erişkin bireylerde hasta seçiminin yalnızca yaş temelinde yapılmaması gerektiğini göstermektedir (Angelieri et al., 2013). Bu nedenle iyi minivida stabilitesi sağlanmış olsa bile ileri sutural maturasyona sahip bireylerde başarılı sutural açılma garanti edilemez.

MARPE'nin iskeletsel etkileri üç boyutlu görüntüleme çalışmalarında ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Mikroimplant destekli iskeletsel ekspansiyon sonrasında midpalatal ve pterygopalatine suturlarda değişiklikler meydana gelebilmesi, genişletmeye karşı direncin yalnızca midpalatal suturdan kaynaklanmadığını göstermektedir (Cantarella et al., 2017). Pterygopalatin, zigomatikomaksiller ve diğer sirkummaksiller bağlantılar da biyomekanik yanıtta rol oynamakta; kuvvetin bazal kemiğe daha yakın iletilmesi konvansiyonel diş destekli sistemlerden farklı bir iskeletsel yanıt oluşturabilmektedir (Cantarella et al., 2017).

Bununla birlikte MARPE'de genişleme paterni her zaman tamamen paralel değildir. Apareyin konumu, minivida yerleşimi, palatal kemik anatomisi ve sutural direnç; genişlemenin anterior-posterior ve superior-inferior dağılımını etkileyebilir. Bu nedenle klinik olarak gözlenen intermolar genişlik, suturun tüm bölgelerinde eşit miktarda açılma olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır.

MARPE'nin önemli klinik amaçlarından biri, ekspansiyon kuvvetinin daha büyük bölümünü kemiğe aktararak posterior dişlerdeki bukkal tippingi ve periodontal yan etkileri azaltmaktır (Lin et al., 2015). Bununla birlikte özellikle diş-kemik destekli sistemlerde dentoalveoler etkiler tamamen ortadan kalkmaz. Bu nedenle MARPE'nin tamamen iskeletsel bir genişletme yöntemi olarak değil, konvansiyonel RME'ye göre iskeletsel etkinliğin artırıldığı ve dental etkinin azaltılmasının hedeflendiği bir yaklaşım olarak değerlendirilmesi daha uygundur.

MARPE ile oluşan maksiller bazal genişleme nazal kavitenin transversal boyutlarını da etkileyebilir. Bununla birlikte konvansiyonel RME'de olduğu gibi anatomik değişikliklerin doğrudan fonksiyonel solunum iyileşmesi anlamına gelmediği göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik uygulamada aktivasyon protokolü de hastaya özgü olarak düzenlenmelidir. Sutural maturasyon ve kraniyofasiyal direnç bireyler arasında farklılık gösterdiğinden, tek bir aktivasyon protokolünün tüm hastalar için uygun olduğu söylenemez. Klinik takip sırasında sutural açılma, ekspansiyon simetrisi, minivida stabilitesi ve hastanın semptomları birlikte değerlendirilmelidir.

MARPE'nin avantajlarına rağmen komplikasyonlar görülebilir. Minivida çevresinde inflamasyon, yumuşak doku irritasyonu, minivida mobilitesi, asimetrik genişleme ve suturun açılamaması bildirilen başlıca sorunlardır (Brunetto et al., 2017; Bud et al., 2021). Bu nedenle tedavi başarısı yalnızca aparey tasarımına değil; doğru hasta seçimi, palatal anatomi, sutural maturasyon ve uygulama tekniğine de bağlıdır.

Konvansiyonel RME, MARPE ve SARME arasındaki tedavi seçimi yalnızca kronolojik yaşa göre yapılmamalıdır. Büyüme döneminde ve sutural direncin düşük olduğu bireylerde konvansiyonel RME yeterli iskeletsel genişleme sağlayabilirken, geç adölesan ve genç erişkinlerde MARPE daha yüksek iskeletsel etkinlik elde etmek amacıyla tercih edilebilir. İleri iskeletsel maturasyon, ciddi transversal yetersizlik veya noncerrahi yöntemlerin yetersiz kalacağı öngörülen olgularda ise cerrahi destekli yöntemler gündeme gelebilir (Betts et al., 1995; Chamberland & Proffit, 2008).

Tedavi planlamasında gerekli ekspansiyon miktarı ve periodontal sınırlar da dikkate alınmalıdır. Hafif transversal uyumsuzluklarda dentoalveoler kompansasyonla düzeltme mümkün olabilirken, belirgin bazal kemik yetersizliklerinde iskeletsel genişletme gereksinimi artar. Özellikle ince periodontal fenotipe veya sınırlı posterior bukkal kemiğe sahip hastalarda aşırı dental genişlemeden kaçınılmalıdır.

Aktif genişletme tamamlandıktan sonra retansiyon, sutural kemik oluşumu ve çevre dokuların adaptasyonu açısından önem taşır. Bu nedenle MARPE apareyinin belirli bir süre pasif olarak ağızda bırakılması yaygın bir klinik yaklaşımdır.

Sonuç olarak güncel maksiller genişletme yaklaşımı yalnızca aparey seçimine dayanan bir karar değildir. Transversal yetersizliğin iskeletsel düzeyi, sutural maturasyon, palatal anatomi, periodontal sınırlar, gerekli ekspansiyon miktarı ve kraniyofasiyal direnç birlikte değerlendirilerek hastaya özgü tedavi yöntemi belirlenmelidir.

5. Sonuç

Maksiller transversal yetersizlik, dentofasiyal sistemin iskeletsel, dentoalveoler ve fonksiyonel bileşenlerini etkileyebilen önemli bir ortodontik anomalidir. Posterior çapraz kapanış en belirgin klinik bulgulardan biri olmakla birlikte, dental kompansasyonların varlığı gerçek iskeletsel transversal yetersizliği maskeleyebilir. Bu nedenle tanı yalnızca oklüzal ilişkiye dayandırılmamalı; posterior diş eğimleri, bazal kemik ilişkileri, mandibular fonksiyon ve gerekli durumlarda üç boyutlu görüntüleme birlikte değerlendirilmelidir (Garrett et al., 2008; McNamaraa, 2000).

Konvansiyonel RME, özellikle büyüme dönemindeki bireylerde maksiller transversal yetersizliğin tedavisinde etkili ve uzun dönem klinik deneyime sahip bir yöntemdir. Ancak elde edilen toplam genişlemenin iskeletsel ve dentoalveoler komponentlerden oluştuğu; yaş ve iskeletsel maturasyon arttıkça dental etkilerin daha belirgin hale gelebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Bishara & Staley, 1987; Garib et al., 2005).

MARPE, kuvvet aktarımını palatal kemik üzerinden gerçekleştirerek özellikle geç adölesan ve genç erişkin hastalarda iskeletsel etkinliği artırmayı ve dental yan etkileri azaltmayı amaçlayan önemli bir tedavi seçeneğidir (Lee et al., 2010; Lin et al., 2015). Bununla birlikte tedavinin başarısı yalnızca kullanılan apareye bağlı değildir. Sutural maturasyon, palatal kemik anatomisi, minivida stabilitesi, ekspansiyon miktarı ve çevre kraniyofasiyal yapıların direnci birlikte rol oynamaktadır (Angelieri et al., 2013; Cantarella et al., 2017; Nojima et al., 2018).

Bu doğrultuda, maksiller genişletme yönteminin seçimi yalnızca kronolojik yaş temelinde değil; iskeletsel maturasyon, sutural durum, periodontal sınırlar, palatal anatomi ve gerekli ekspansiyon miktarını içeren kapsamlı bireysel değerlendirme doğrultusunda yapılmalıdır. Konvansiyonel RME, MARPE ve cerrahi destekli genişletme yöntemleri ise farklı biyolojik ve anatomik özelliklere sahip hasta gruplarında endikasyon bulan, birbirini tamamlayıcı tedavi modaliteleri olarak ele alınmalıdır.

Kaynakça

Angelieri, F., Cevidanes, L. H., Franchi, L., Gonçalves, J. R., Benavides, E., & McNamara Jr, J. A. (2013). Midpalatal suture maturation: classification method for individual assessment before rapid maxillary expansion. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 144*(5), 759-769.

Balasubramanian, S., Kalaskar, R., & Kalaskar, A. (2022). Rapid maxillary expansion and upper airway volume: systematic review and meta-analysis on the role of rapid maxillary expansion in mouth breathing. *International journal of clinical pediatric dentistry, 15*(5), 617.

Barone, M., De Stefani, A., Cavallari, F., Gracco, A., & Bruno, G. (2023). Pain during rapid maxillary expansion: A systematic review. *Children, 10*(4), 666.

Barreneche-Calle, L. M., Marín-Arboleda, R. D., Gómez-Gómez, S. L., Agudelo-Suárez, A. A., & Ramírez-Ossa, D. M. (2024). Dentoalveolar, periodontal and skeletal effects of maxillary expansion techniques assisted by temporary anchorage devices compared with conventional protocols in growing patients with transverse maxillary deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Int Orthod, 22*(3), 100891. doi:10.1016/j.ortho.2024.100891

Betts, N., Vanarsdall, R., Barber, H., Higgins-Barber, K., & Fonseca, R. (1995). Diagnosis and treatment of transverse maxillary deficiency. *The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery, 10*(2), 75-96.

Bicakci, A. A., Agar, U., Sökücü, O., Babacan, H., & Doruk, C. (2005). Nasal airway changes due to rapid maxillary expansion timing. *The Angle Orthodontist, 75*(1), 1-6.

Biederman, W. (1968). A hygienic appliance for rapid expansion. *JPO: the journal of practical orthodontics, 2*(2), 67-70.

Bishara, S. E., Burkey, P. S., & Kharouf, J. G. (1994). Dental and facial asymmetries: a review. *The Angle Orthodontist, 64*(2), 89-98.

Bishara, S. E., & Staley, R. N. (1987). Maxillary expansion: clinical implications. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 91*(1), 3-14.

Braun, S., Bottrel, J. A., Lee, K.-G., Lunazzi, J. J., & Legan, H. L. (2000). The biomechanics of rapid maxillary sutural expansion. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 118*(3), 257-261.

Brunetto, D. P., Sant'Anna, E. F., Machado, A. W., & Moon, W. (2017). Non-surgical treatment of transverse deficiency in adults using Microimplant-assisted Rapid Palatal Expansion (MARPE). *Dental press journal of orthodontics, 22*(1), 110-125.

Bud, E. S., Bică, C. I., Păcurar, M., Vaida, P., Vlasa, A., Martha, K., & Bud, A. (2021). Observational Study Regarding Possible Side Effects of Miniscrew-Assisted Rapid Palatal Expander (MARPE) with or without the Use of Corticopuncture Therapy. *Biology (Basel), 10*(3). doi:10.3390/biology10030187

Cameron, C. G., Franchi, L., Baccetti, T., & McNamara Jr, J. A. (2002). Long-term effects of rapid maxillary expansion: a posteroanterior cephalometric evaluation. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 121*(2), 129-135.

Cantarella, D., Dominguez-Mompell, R., Mallya, S. M., Moschik, C., Pan, H. C., Miller, J., & Moon, W. (2017). Changes in the midpalatal and pterygopalatine sutures induced by micro-implant-supported skeletal expander, analyzed with a novel 3D method based on CBCT imaging. *Progress in orthodontics, 18*(1), 34. doi:10.1186/s40510-017-0188-7

Chamberland, S., & Proffit, W. R. (2008). Closer look at the stability of surgically assisted rapid palatal expansion. *Journal of oral and maxillofacial surgery, 66*(9), 1895-1900.

Garib, D. G., Henriques, J. F. C., Janson, G., Freitas, M. R., & Coelho, R. A. (2005). Rapid maxillary expansion—tooth tissue-borne versus tooth-borne expanders: a computed tomography evaluation of dentoskeletal effects. *The Angle Orthodontist, 75*(4), 548-557.

Garrett, B. J., Caruso, J. M., Rungcharassaeng, K., Farrage, J. R., Kim, J. S., & Taylor, G. D. (2008). Skeletal effects to the maxilla after rapid maxillary expansion assessed with cone-beam computed tomography. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 134*(1), 8. e1-8. e11.

Greenbaum, K. R., & Zachrisson, B. U. (1982). The effect of palatal expansion therapy on the periodontal supporting tissues. *American journal of orthodontics, 81*(1), 12-21.

Haas, A. (1980). Long-term posttreatment evaluation of rapid palatal expansion. *The Angle Orthodontist, 50*(3), 189-217.

Haas, A. J. (1961). Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture. *The Angle Orthodontist, 31*(2), 73-90.

Haas, A. J. (1965). The treatment of maxillary deficiency by opening the midpalatal suture. *The Angle Orthodontist, 35*(3), 200-217.

Hershey, H. G., Stewart, B. L., & Warren, D. W. (1976). Changes in nasal airway resistance associated with rapid maxillary expansion. *American journal of orthodontics, 69*(3), 274-284.

Isaacson, R. J., Wood, J. L., & Ingram, A. H. (1964). Forces produced by rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist, 34*(4), 256-260.

Kutin, G., & Hawes, R. R. (1969). Posterior cross-bites in the deciduous and mixed dentitions. *American journal of orthodontics, 56*(5), 491-504.

Lee, K.-J., Park, Y.-C., Park, J.-Y., & Hwang, W.-S. (2010). Miniscrew-assisted nonsurgical palatal expansion before orthognathic surgery for a patient with severe mandibular prognathism. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 137*(6), 830-839.

Lima, A. L., Lima Filho, R. M., & Bolognese, A. M. (2005). Long-term clinical outcome of rapid maxillary expansion as the only treatment performed in Class I malocclusion. *The Angle Orthodontist, 75*(3), 416-420.

Lin, L., Ahn, H.-W., Kim, S.-J., Moon, S.-C., Kim, S.-H., & Nelson, G. (2015). Tooth-borne vs bone-borne rapid maxillary expanders in late adolescence. *The Angle Orthodontist, 85*(2), 253-262.

LINDNER, A., & MODÉER, T. (1989). Relation between sucking habits and dental characteristics in preschoolchildren with unilateral cross-bite. *European Journal of Oral Sciences, 97*(3), 278-283.

Ludwig, B., Glasl, B., Bowman, S. J., Wilmes, B., Kinzinger, G. S., & Lisson, J. A. (2011). Anatomical guidelines for miniscrew insertion: palatal sites. *J Clin Orthod, 45*(8), 433-441; quiz 467.

Majourau, A., & Nanda, R. (1994). Biomechanical basis of vertical dimension control during rapid palatal expansion therapy. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 106*(3), 322-328.

Marshall, S. D., Southard, K. A., & Southard, T. E. (2005). *Early transverse treatment.* Paper presented at the Seminars in Orthodontics.

McNamara Jr, J. A., Lione, R., Franchi, L., Angelieri, F., Cevidanes, L. H., Darendeliler, M. A., & Cozza, P. (2015). The role of rapid maxillary expansion in the promotion of oral and general health. *Progress in orthodontics, 16*(1), 33.

McNamaraa, J. A. (2000). Maxillary transverse deficiency. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 117*(5), 567-570.

Melsen, B. (1975). Palatal growth studied on human autopsy material: a histologic microradiographic study. *American journal of orthodontics, 68*(1), 42-54.

Memikoglu, T. U. T., & Işeri, H. (1999). Effects of a bonded rapid maxillary expansion appliance during orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist, 69*(3), 251-256.

Nojima, L. I., Nojima, M. d. C. G., Cunha, A. C. d., Guss, N. O., & Sant'Anna, E. F. (2018). Mini-implant selection protocol applied to MARPE. *Dental press journal of orthodontics, 23*(05), 93-101.

Proffit, W. R., Fields, H., Larson, B., & Sarver, D. M. (2018). *Contemporary orthodontics-e-book: contemporary orthodontics-E-Book*: Elsevier Health Sciences.

BÖLÜM 26

Kardiyoloji Klinik Pratiğinde Aydınlatılmış Onamın Ceza Sorumluluğu Yönünden Değerlendirilmesi

Nesligül Yıldırım[1]

Giriş

Tıbbi müdahale, Hasta Hakları Yönetmeliği m.4/g'de şu şekilde tanımlanmıştır:

[1] Prof. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

'Tıp mesleğini icraya yetkili kişiler tarafından uygulanan, sağlığı koruma, hastalıkların teşhis ve tedavisi için ilgili meslekî yükümlülükler ve standartlara uygun olarak tıbbın sınırları içinde gerçekleştirilen fizikî ve ruhî girişimi, ifade eder.' (1). Bu bağlamda hekimlerin meslekleri kapsamında hastaların bedensel ve ruhsal durumuna yönelik teşhis, tedavi veya bakım amacıyla yaptıkları her türlü faaliyet, yaşam tarzı önerileri dahil, tıbbi müdahale olarak değerlendirilmektedir (2). Bu perspektiften bakıldığında, tıbbi müdahalelerin her hâlükârda bireyin maddi ve-veya manevi vücut bütünlüğüne yönelik bir eylemle gerçekleştirileceklerini söylemek mümkündür. Bu eylemin, Anayasa ile güvence altına alınmış olan yaşam hakkı, sağlık hakkı ve vücut bütünlüğünün korunması şeklinde ifade edilen temel kişilik haklarına saldırı niteliği taşımaması için; hukuk düzeni, tıbbi müdahaleleri, ancak belirli şartları taşıması halinde meşru kabul etmektedir. Hukuka aykırılığı ortadan kaldıran bu koşullar, tıbbi müdahalenin yetkili sağlık meslek mensubu tarafından gerçekleştirilmesi, hastanın aydınlatılmış onamının müdahale öncesi alınmış olması, doğru endikasyona dayanması ve tıbbi standartlara uygun biçimde ifa edilmesidir (3). Bu yönüyle aydınlatılmış onam, tıbbi müdahalenin hukuka aykırılığını ortadan kaldıran unsurlardan biridir.

Aydınlatılmış onam ya da diğer bir ifadeyle bilgilendirilmiş rıza, hastanın tıbbi müdahalenin niteliği, hizmet ettiği amaç, sonuçları ve tehlikeleri hakkında bilgilendirildikten sonra serbest iradesiyle verdiği rızadır (4). Türk Ceza Kanunu m.26'da hakkın kullanılmasının ve rızanın, hukuka aykırılığı ortadan kaldırdığına ilişkin şu düzenleme mevcuttur (5):

'*(1) Hakkını kullanan kimseye ceza verilmez.*

(2) Kişinin üzerinde mutlak surette tasarruf edebileceği bir hakkına ilişkin olmak üzere, açıkladığı rızası çerçevesinde işlenen fiilden dolayı kimseye ceza verilmez.

İlgili hüküm değerlendirildiğinde hekimin ifa ettiği tıbbi müdahaleden dolayı cezalandırılmamasının ilk etaptaki nedeni, mevzuatımızın hekime tanımış olduğu 'hakkın kullanılması' ve 'hastanın rızası" hukuka uygunluk nedenleridir (3).

Dolayısıyla aydınlatılmış onam hiç ya da gereği gibi alınmadan gerçekleştirilen tıbbi müdahaleler, bilimsel standartlara uygun ve doğru tıbbi endikasyon ile ifa edilmiş olsa dahi hastanın kişilik haklarının ihlaline yol açması nedeniyle hekimin cezai sorumluluğunun doğabileceği kabul edilmektedir. Yapılan müdahale ile ihlal edilen hukuki menfaatin niteliğine göre Türk Ceza Kanunu m.81 ve devamı hükümlerinde düzenlenen hayata karşı suçlar, m.86 ve devamı hükümlerinde düzenlenen vücut dokunulmazlığına karşı suçlar, m.99 hükmünde düzenlenen çocuk düşürtme gibi suçlardan dolayı cezai sorumluluğu söz konusu olabilecektir (6). Burada şu hususun belirtilmesinde yarar vardır: Özel hukuk yönünden aydınlatılmış onam yükümlülüğünün ihlali, hastada bedensel bir

zarar oluşmuşsa maddi ve-veya manevi tazminat sorumluluğu doğururken; bedensel bir zarar hasıl olmamışsa, sadece kişilik hakkı ihlali nedeniyle manevi tazminatı gündeme getirmektedir. Oysa cezai sorumluluk açısından değerlendirildiğinde, hastanın aydınlatılmış onamının alınmamış olması, hastada zarara yol açması beklenmeksizin suç teşkil etmektedir. Cezai sorumluluğu, tazminat sorumluluğundan ayıran bir diğer nokta ise ispat külfeti meselesidir. Özel hukukta ispat külfeti, ilgili hekim ve hastanedeyken, cezai sorumluluk yönünden bu külfet, sağlık meslek mensubuna yüklenmemektedir; zira her türlü vasıtayla ispat mümkündür (7).

Öte yandan TCK m.30/3'de yer alan *'Ceza sorumluluğunu kaldıran veya azaltan nedenlere ait koşulların gerçekleştiği hususunda kaçınılmaz bir hataya düşen kişi, bu hatasından yararlanır.'* hükmü gereğince hekimin, aydınlatma ve rızanın koşullarının gerçekleştiğini zannetmesi halinde hukuka uygunluk sebeplerinin koşullarında yanılgıya düştüğü kabul edilecek ve bu hata kaçınılmazsa cezai sorumluluğu doğmayacaktır (5,7,8).

Aşağıda Yargıtay'ın 'aydınlatılmış onam' kavramına hekimin cezai sorumluluğu yönünden yaklaşımını yansıtan bazı kararları incelenecektir.

Yargıtay 12. Ceza Dairesi 2013/24873 E. , 2014/18592 K.

'*Taksirle öldürme suçundan sanığın beraatine ilişkin hüküm, şikayetçi vekili tarafından temyiz edilmekle, dosya incelenerek gereği düşünüldü:……*
Beyin ve sinir cerrahi uzmanı olan sanık M.. K.. tarafından ....günü bel fıtığı ameliyatı yapılan S.. Ç..'ın, operasyondan sonra batın içi damar yaralanması teşhisi ile iki defa daha ameliyata alındığı ancak disk hernisi esnasında gelişen damar yaralanması ve buna bağlı gelişen kanama sonrası oluşan komplikasyonlar sonucu öldüğü olayda; S.. Ç..'ın ölümünde sanığın sorumluluğunun bulunup bulunmadığının belirlenebilmesi için tıbbi müdahale nedeniyle sorumluluğun şartlarının belirlenmesinde zorunluluk bulunmaktadır. Tıp mesleğini icraya yetkili kişi tarafından, tıbben kabul görmüş ilke ve esaslar çerçevesinde, yasaların öngördüğü amaçlarla, aydınlatılmış kişiden alınan rıza üzerine yapılan tıbbi müdahale, hukuka uygun olduğundan doğan zararlı sonuçtan failin sorumlu tutulması mümkün değildir. Ancak; hasta tıbbi müdahale konusunda aydınlatılmış ve tıbbi müdahaleye rıza vermiş olsa dahi, aydınlatma ve rıza, tıbbi müdahalenin hukuka uygun olabilmesinin ön şartı olup, hekim müdahalesi tıp biliminin gerektirdiği şekilde yapılmamış ise, başka bir anlatımla tıbbi müdahale kusurlu bir şekilde yapılmış ise hekim doğan sonuçtan sorumlu olacaktır. Rıza ve aydınlatma, tıp biliminin gereklerine uygun kusursuz bir tıbbi müdahale için verilmiş olup, kusurlu müdahale hallerinde, ön koşullar gerçekleşmiş olsa dahi hekim yine de doğan zararlı sonuçtan sorumlu olacaktır. Hekime yüklenebilecek bir kusur olmamasına rağmen tıbbi müdahale başarısızlıkla sonuçlanmışsa, bu durumda da

komplikasyon söz konusu olacağından, bu durumda da hekimin sorumluluğuna gidilemeyecektir.

Bu açıklamalar ışığında somut olay değerlendirildiğinde; kendisine bel fıtığı teşhisi konulan ölen S.. Ç..'ın, beyin ve sinir hastalıkları uzmanı olan sanık M.. K.. tarafından, ... tarihinde yatırıldığı hastanede saat 14:00 sıralarında sol 4-5 disk hernisi nedeniyle yapılan ameliyatın ardından, ... ani olarak hipotansiyon ve terleme gelişmesi üzerine yoğun bakım ünitesine alındığı, damar yolu açılarak tansiyonu düzenleme amacı ile volüm artırıcı serumlar verildiği, anestezi ve reanimasyon, kalp damar cerrahisi ve genel cerrahi konsültasyonları istendikten sonra yapılan muayenesinde; genel durumunun kötü, bilinci korfüze olan, moniterize edilerek jugular ven kateterizasyon uygulandığı, entübe edilip, mekanik ventilatöre bağlandığı ve retroperitoneal hematom saptanıp, batın içi vasküler yaralanma olduğu tespit edilerek, explorasyon amacı ile kardiyovasküler cerrahi tarafından acil olarak saat 11:15'te operasyon kararı verilerek, operasyona alındığı; genel anestezi altında supine pozisyonunda median laparatomi yapıldığı, barsaklar batın dışına devrilerek çok miktarda hematom ve taze kanın aspire edildiği, sol kommon iliac Arter posteriorunda hemen bifirkasyonun distalinde yaklaşık 6-7 mm.lik yırtık mevcut olduğu, arter izole edilerek damar klempi ile kanamanın kontrol altına alındığı, arter tamirinin yapıldığı, venöz yapılardan gelen minör sızıntıların koterle kontrol altına alındığı, periton boşluğuna bir adet dren konduktan sonra katların anatomik sırayla kapatıldığı; ameliyat sonrası entübe olarak yoğun bakım ünitesinde takibe alınan hastanın, daha sonra batın içi konulan drenden kanaması gözlemlenmesi üzerine, batın distansiyonunun artması ve idrar çıkışının olmaması nedeniyle abdominal kompartman sendromu düşünülerek tekrar operasyona alındığı, ... tarihinde batının re-explore edildiği, diatez tarzında yaygın sızıntı gözlemlendiği, hemostaz kontrolü ardından karın içi ve retroperitonela bölge serum fizyolojikle irrige edilip aspire edildiği, abdominal kompartman sendromunu önlemek maksadı ile open tekniş ile batının kapatıldığı; daha sonra idrar çıkışı olmayan hastanın ...kardiyak arrest gelişerek öldüğü olayla ilgili; ameliyat esnasındaki batın içi damar yaralanması ve sonraki takip ve müdahalelerde sanık doktor tarafından özensizlik olup olmadığı, sanığın gerek ameliyat esnasındaki, gerekse de ameliyat sonrasındaki davranışlarında kusur bulunup bulunmadığı, işlemlerinin tıbbi standartlara uygun olup olmadığı, ölümün komplikasyon olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği hususlarının tespiti için bir kez de Yüksek Sağlık Şurası'ndan rapor alınarak, sonucuna göre sanığın hukuki durumunun tayin ve takdir edilmesi gerektiği gözetilmeksizin, eksik inceleme ile yazılı şekilde beraat kararı verilmesi, İsabetsiz olup, katılan vekilinin temyiz itirazları bu nedenle yerinde görüldüğünden, 5320 sayılı Kanun'un 8. maddesi uyarınca halen uygulanmakta olan 1412 sayılı CMUK'un 321. maddesi gereğince beraate ilişkin hükmün isteme aykırı olarak BOZULMASINA, 24.09.2014 tarihinde oybirliğiyle karar verildi.' (9).

İlgili karar Yargıtay'ın tıbbi müdahale nedeniyle taksirle öldürme suçuna ilişkin bir bozma kararıdır. Bu karar nezdinde Yargıtay 12. Ceza Dairesi, hukuka uygun olarak alınmış bir aydınlatılmış onamın tek başına hekimi cezai sorumluluktan kurtarmayacağı görüşüne açıkça yer vermiştir. Bu bağlamda hastadan geçerli bir rıza alınmış olsa bile, hekim tıbbi standartlara aykırı davranmışsa ya da müdahaleyi endikasyona dayalı olarak yapmamışsa cezai sorumluluğu doğabilecektir. Öte yandan tıbbi müdahale aydınlatılmış onam alınmadan yapılmışsa bu kez de müdahale hukuka aykırı kabul edilecektir.

Yargıtay 12. Ceza Dairesi 2015/1045 E. , 2015/19014 K.

'*İnsan üzerinde deney suçundan sanığın mahkumiyetine ilişkin hüküm, sanık tarafından temyiz edilmekle, dosya incelenerek gereği düşünüldü: İnsan üzerinde deney yapmanın suç olarak düzenlendiği TCK'nın 90/2. maddesinde;*

İnsan üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel deneyin ceza sorumluluğunu gerektirmemesi için;

a) Deneyle ilgili olarak yetkili kurul veya makamlardan gerekli iznin alınmış olması,

b) Deneyin öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması,

c) İnsan dışı deney ortamında veya hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların insan üzerinde de yapılmasını gerekli kılması,

d) Deneyin, insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması,

e) Deney sırasında kişiye insan onuruyla bağdaşmayacak ölçüde acı verici yöntemlerin uygulanmaması,

f) Deneyle varılmak istenen amacın, bunun kişiye yüklediği külfete ve kişinin sağlığı üzerindeki tehlikeye göre daha ağır basması,

g) Deneyin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak açıklanan rızanın yazılı olması ve herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması gerektiği belirtilmiştir.

Aynı maddenin 4. fıkrasında ise; "hasta olan insan üzerinde rıza olmaksızın tedavi amaçlı denemede bulunan kişi, bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır. Ancak, bilinen tıbbî müdahale yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceğinin anlaşılması üzerine, kişi üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel yöntemlere uygun tedavi amaçlı deneme, ceza sorumluluğunu gerektirmez. Açıklanan rızanın, denemenin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak yazılı olması ve tedavinin uzman hekim tarafından bir hastane ortamında yapılması gerekir" hükmüne yer verilmiştir.

Bu bilgiler ışığında yapılan değerlendirmede:

Katılanların iddiaları, sanığın savunması, adli raporlar, ilgili Kurum yazıları ve tüm dosya kapsamından, kimyager olan sanığın, herhangi bir tıbbi müdahale

uzmanlığı olmadığı halde, kendisine müracaat eden... ve ...'in vücudunda meydana gelen yaraları giderebileceğini iddia ederek, Kanunda açıkça belirtilen yetkili kurul veya makamlardan izin almaksızın ve aranan diğer koşulları da yerine getirmeksizin, üç yıl süre ile birtakım ilaçları adı geçen kişiler üzerinde tedavi amaçlı denediğinin anlaşılması karşısında; TCK'nın 90/4. maddesinde düzenlenen suçun sübut bulduğunun kabulü ile sanığın hukuki durumunun buna göre takdir ve tayini gerektiği gözetilmeksizin, suç vasfında yanılgıya düşülerek yazılı şekilde mahkumiyetine hükmedilmesi, Kanuna aykırı olup, sanığın temyiz itirazları bu nedenle yerinde görüldüğünden hükmün 5320 sayılı Kanunun 8. maddesi gereğince halen uygulanmakta olan 1412 sayılı CMUK'un 321. maddesi uyarınca, isteme uygun olarak BOZULMASINA, 07.12.2015 tarihinde oybirliği ile karar verildi.' (10).

İlgili karar, geçersiz aydınlatılmış onamın cezai sorumluluğu yönünden değerlendirildiğinde, Yargıtay'ın hiç ya da gereği gibi yerine getirilmeyen aydınlatılmış onam yükümlülüğünün, suçun diğer maddi unsurlarını da taşıması halinde Türk Ceza Kanunu m.90 ile hüküm altına alınmış olan 'İnsan üzerinde deney' suçuna vücut vereceğini kabul ettiği görülmektedir.

Aydınlatılmış onam yükümlülüğünün ihlalinin doğuracağı hukuki ve cezai sorumluluk, yönünden tıbbın her branşı için hukuki uygulama farklılıkları olması beklenmemektedir. Ne var ki kanaatimce kardiyoloji pratiğini diğer alanlardan ayıran önemli bir husus, inovatif girişimsel işlemlerin yoğunluğu, çoğunlukla acil karar verme zorunluluğunun doğması ve özellikle de teknik detayların hasta tarafından yeterince kavranamaması gibi sebeplerle yargı önünde aydınlatmanın yeterli ölçüde yapılmadığı yönündeki tartışmaların gündeme gelme riskinin fazla olmasıdır. Hekimin sorumluluğu yönünden aydınlatmanın içeriği ile ilgili genel geçer bir formül ortaya koymak son derece zordur. Ancak aydınlatmada, ilaç prospektüslerinde olduğu gibi tüm risklerin eksiksiz şekilde hastaya aktarılması her zaman mümkün de değildir, gerekli de değildir. Zira bu ölçüde detaylandırma yapmaya hekimin fiilen imkanı olmayabileceği gibi, müdahalenin risklerine ilişkin hastada abartılı bir endişe yaratılmasına da yol açabilecektir. Bu nedenle aydınlatmanın kapsamı belirlenirken, kanaatimce, hastanın karar verme sürecini etkileyebilecek nitelikteki önemli ve öngörülebilir risklerin açıklanması esas alınmalı ve yargıya taşınan uyuşmazlıklarda, hakim, bu hususta gerekirse bilirkişi görevlendirmelidir.

KAYNAKÇA

Hasta Hakları Yönetmeliği, Yayımlandığı R. Gazete: 01.08.1998 Sayı 23420.

Yıldırım N. Tıp Hukuku Ekseninde Hak ve Yükümlülükler. Adalet Yayınevi, Ankara, 2022.

Adıgüzel S. Yoğun Bakım Ünitelerinde Aydınlatma ve Onam Alma Yükümlülüğü. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversiresi Sosyal Bilimler Enstitüsü Özel Hukuk Anabilim Dalı, İstanbul, 2011.

Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun. Kanun No: 5013, Kabul Tarihi: 03.12.2003. https://inhak.adalet.gov.tr /Resimler/Dokum an/2812020083957164.tur.p df . Erişim Tarihi: 30.07.2026

Türk Ceza Kanunu, Kanun Numarası: 5237, Kabul Tarihi: 26.9.2004, Yayımlandığı R. Gazete: 12.10.2004 Sayı 25611.

Özcan FI. Tıbbi Müdahalelerde Aydınlatılmış Onam. Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Hukuk Anabilim Dalı Özel Hukuk Bilim Dalı, İstanbul, 2008.

Hakeri H. Tıp Hukuku El Kitabı. Güncellenmiş 24. Baskı. Seçkin Yayıncılık, Ankara, 2021.

Öz AK. Tıbbi Müdahalelerde Aydınlatılmış Onam (Rıza) Kavramının Geçerliliğinin Tartışılması ve Danıştay ve Yargıtay Kararları Işığında Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. İzmir Bakırçay Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sağlık Hukuku Anabilim Dalı, İzmir, 2022.

Yargıtay 12. Ceza Dairesi 2013/24873 E. , 2014/18592 K. Erişim Yargıtay Karar Arama. Erişim Tarihi: 02.08.2026.

Yargıtay 12. Ceza Dairesi 2015/1045 E. , 2015/19014 K. Erişim Yargıtay Karar Arama. Erişim Tarihi: 02.08.2026.

BÖLÜM 27

Acil Serviste Gözden Kaçan Üçüncü Tehdit: Akut Fonksiyon Kaybının Erken Tanınması ve Rehabilitasyon Yaklaşımları

Ali Niyazi Kurtcebe[1]
Mehmet Yavuz Danışık[2]

1. Giriş

[1] Uzm. Dr., Kurtcebe için Gölbaşı Şehit Ahmet Özsoy Devlet Hastanesi,, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanı, ORCID: 0000-0002-5396-8141
[2] Uzm. Dr., Etimesgut Şehit Sait Ertürk Devlet Hastanesi, Acil Tıp Uzmanı, ORCID: 0009-0000-0575-9321

Acil tıp, zaman bağımlı artabilen hastalık riskinin, özellikle akut dönemdeki mortaliteye olan etkisini yöneten bir disiplindir. Havayolu obstrüksiyonu, solunum yetmezliği, şok, akut koroner sendrom, inme, sepsis ve ciddi travma gibi tabloların erken tanınması mortaliteyi doğrudan etkiler. Benzer biçimde akut ekstremite iskemisi, kompartman sendromu, septik artrit, tendon rüptürü veya progresif nörolojik defisit gibi durumlarda gecikme kalıcı organ ya da ekstremite kaybına yol açabilir. Bu nedenle acil servis algoritmaları haklı olarak önce yaşamı, ardından organ ve ekstremite bütünlüğünü korumaya odaklanır.

Bununla birlikte akut dönemdeki yönetimin başarısı yalnızca mortalitenin azaltılması ile sınırlı değildir. Başvuru öncesinde bağımsız yürüyen bir hastanın tetkikleri tamamlandıktan ve ciddi patoloji dışlandıktan sonra yardımsız ayağa kalkamaması; kendi kendine transfer yapamaması; daha önce kullanmadığı bir yürüme yardımcısına gereksinim duyması veya dominant üst ekstremitesini işlevsel kullanamaması, klinik açıdan anlamlı bir sonuçtur. Bu kayıp özellikle yaşlı ve kırılgan bireylerde hastaneye yatışın, bakım gereksiniminin ve sonraki sağlık hizmeti kullanımının habercisi olabilir (Ku ve diğerleri, 2025; Lin, Wang, Chen ve Huang, 2026; Moloney ve diğerleri, 2023; Moloney ve diğerleri, 2024).

Bu yazının temel önerisi, acil servis değerlendirmesine üçüncü bir risk ekseni eklemesidir: "Hastanın bağımsız fonksiyonunu tehdit eden yeni bir durum var mı?" Burada kullanılan "fonksiyonel acil" veya "fonksiyonu tehdit eden durum" ifadeleri uluslararası kılavuzlarda yerleşmiş bağımsız bir tanı sınıfını temsil etmemektedir. Bu kavramlar, güncel fonksiyon, kırılganlık, düşme riski ve acil servis rehabilitasyonuna ait literatürün ortak klinik mesajını ifade etmek amacıyla bu bölümde önerilmektedir.

2. Akut Fonksiyon Kaybının Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Akut fonksiyon kaybı, tek bir hastalığın sonucu değildir; farklı organ sistemlerini etkileyen akut stresörlerin mobilite, transfer, günlük yaşam aktiviteleri ve ekstremite kullanımına yansıyan ortak klinik sonucudur. Acil servis açısından etiyoloji, pratik olarak beş ana grupta ele alınabilir: nörolojik nedenler; muskuloskeletal ve travmatik nedenler; kardiyopulmoner ve sistemik nedenler; vestibüler, denge ve düşme ilişkili nedenler; iyatrojenik ve çevresel nedenler. İnme, spinal kord veya kauda ekuina basısı, periferik sinir yaralanmaları ve akut nöromusküler güçsüzlük nörolojik grubu oluştururken; kırık, çıkık, tendon yaralanması, akut artrit, bel-boyun ağrısı ve yumuşak doku yaralanmaları muskuloskeletal grupta yer alır. Enfeksiyon, dehidratasyon, hipoksi, anemi, metabolik bozukluklar ve kardiyak hastalıklar ise doğrudan kas-iskelet patolojisi olmaksızın hastanın hareket kapasitesini azaltabilir.

Fonksiyon kaybının şiddeti yalnızca akut hastalığın şiddetiyle belirlenmez. Yaş, kırılganlık, malnütrisyon, sarkopeni, önceden var olan mobilite kısıtlılığı, bilişsel bozukluk, çoklu ilaç kullanımı ve yetersiz sosyal destek aynı akut stresöre verilen fonksiyonel yanıtı belirgin biçimde değiştirebilir (Ku ve diğerleri, 2025;

Lin ve diğerleri, 2026; Moloney ve diğerleri, 2023; Moloney ve diğerleri, 2024). Bu nedenle etiyolojik değerlendirmede "hangi hastalık var?" sorusuna ek olarak "bu hastada fonksiyon kaybını büyüten rezerv kaybı veya çevresel engel var mı?" sorusu da yanıtlanmalıdır.

Acil servis pratiğinde ağrı ve düşme özellikle önemlidir. Ağrı, refleks kas inhibisyonu ve hareketten kaçınma davranışı yoluyla mobiliteyi azaltırken; düşme yalnızca travmatik yaralanmaya değil, düşme korkusu, denge güvensizliği ve sonraki aktivite kısıtlanmasına da yol açabilir. Bu nedenle sağlık hizmetlerine ihtiyaç duyulduğu zaman reaksiyon süreleri uzayabilmektedir. Özellikle geriatrik hastalarda kronik hastalık yükü, azalan fonksiyonel kapasite, polifarmasi ve atipik klinik bulgular hastane öncesi değerlendirmeyi güçleştirebilir. Türkiye, Ankara iline ait 112 Acil Sağlık Hizmetleri verilerini içeren bir çalışmada, ileri yaş gruplarında olay yerine ulaşma ve olay yerinde müdahale sürelerinin anlamlı biçimde uzadığı gösterilmiştir (Genç ve diğerleri, 2026).

Öte yandan sedatif ilaçlar, opioidler, antihipertansifler ve yeni başlanan bazı psikotrop ilaçlar ortostatik toleransı, reaksiyon süresini veya postüral kontrolü bozarak fonksiyonel performansı etkileyebilir. Bu nedenler birbirinden bağımsız değildir ve özellikle yaşlı hastada çoğu kez bir arada bulunur.

Fonksiyonel riskin en yüksek olduğu grup, akut olay öncesinde sınırlı rezervle bağımsızlığını sürdüren hastalardır. Bu bireylerde küçük bir enfeksiyon, hafif travma veya kısa süreli yatak istirahatinde bile bağımsız yürümeden yardımlı transfere uzanan belirgin bir fonksiyonel gerilemeye dönüşebilir. Bu nedenle akut fonksiyon kaybının etiyolojisi, hastalık merkezli değil "stresör + bireysel rezerv + çevresel gereksinim" üçlüsü üzerinden değerlendirilmelidir.

3. Patogenez: Akut Hastalıktan Fonksiyonel Yetersizliğe

Akut fonksiyon kaybının patogenezi, biyolojik bozukluğun aktiviteye ve günlük rutine olan etkisiyle açıklanabilir. Akut ağrı veya inflamasyon kas aktivasyonunu baskılayabilir; eklem hareket açıklığını azaltabilir ve koruyucu hareket paternlerini tetikleyebilir. Nörolojik hasar motor becerileri, duyu bütünlüğünü ve dengeyi etkiler. Hipoksi, enfeksiyon ve metabolik stres ise santral yorgunluk, ortostatik intolerans ve genel kuvvet kaybı üzerinden mobiliteyi bozabilir. Sonuçta hastalık düzeyindeki bozukluk, günlük yaşamda "ayağa kalkamama", "yürüyememe", "merdiven çıkamama" veya "işlevsel kullanamama" şeklinde görünür hale gelir.

Bu sürecin ikinci bileşeni immobilizasyondur. Acil serviste uzun süre sedyede kalma, ağrı nedeniyle hareketten kaçınma ve güvenlik kaygısıyla gereğinden fazla kısıtlanan mobilizasyon, özellikle kırılgan hastada dekondisyon döngüsünü başlatabilir. Fonksiyon kaybı daha fazla yardım gereksinimine, yardım gereksinimi daha az spontan aktiviteye, azalan aktivite ise kas gücü ve özgüvende daha fazla azalmaya yol açabilir. Bu döngünün erken evresinde güvenli

mobilizasyon ve uygun yardımcı cihaz seçimi teorik olarak yüksek klinik değer taşır; güncel randomize ve gözlemsel çalışmalar bu yaklaşımın uygulanabilirliğini desteklemektedir (Benhamou ve diğerleri, 2025; Gagnon ve diğerleri, 2021; Polesel ve diğerleri, 2025; Southerland ve diğerleri, 2025; Southerland ve diğerleri, 2026).

Üçüncü bileşen bilişsel ve davranışsal yanıttır. Düşme korkusu, yeniden yaralanma kaygısı ve ağrı beklentisi objektif doku hasarından daha uzun süren hareket kısıtlılığına neden olabilir. Bu nedenle erken rehabilitasyon yalnızca egzersiz vermek anlamına gelmez; güvenli hareketin gösterilmesi, hastanın kapasitesinin ortaya konması, doğru yardımcı cihazın ayarlanması ve hastanın taburculuk ortamına uygun düzeye getirilmesi de tedavinin parçasıdır.

Bu mekanizmalar, fonksiyon kaybının neden bazen akut hastalığın biyomedikal şiddetiyle orantısız olduğunu açıklar. Aynı radyolojik veya laboratuvar bulgusuna sahip iki hastadan biri güvenle taburcu olabilirken diğeri bağımsız transfer yapamayabilir. Dolayısıyla fonksiyon, hastalığın yalnızca bir sonucu değil; akut bakım kararını değiştirebilecek ayrı bir klinik sonlanım olarak ele alınmalıdır.

4. Klinik Çerçeve: Fonksiyonun Akut Bakımdaki Anlamı

Fonksiyon, yalnızca kas gücü veya eklem hareket açıklığından ibaret değildir. Kişinin ayağa kalkabilmesi, transfer yapabilmesi, güvenli biçimde yürüyebilmesi, merdiven kullanabilmesi, üst ekstremitelerini günlük yaşamda kullanabilmesi ve temel günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilmesi fonksiyonun klinik karşılıklarıdır. Bu nedenle fonksiyonel durum, organ sistemlerinden bağımsız bir "son ortak yol" gibi düşünülebilir. Farklı hastalıklar benzer biçimde bağımsızlığı azaltabilir.

Akut fonksiyon kaybı ağrı, inflamasyon, kas güçsüzlüğü, nörolojik defisit, vestibüler bozukluk, ortostatik intolerans, dispne, sedatif ilaç etkisi, korku-kaçınma davranışı veya kısa süreli immobilizasyon gibi çok farklı mekanizmalarla gelişebilir.

Yaşlı hastada fizyolojik rezervin azalması ve kırılganlık, görece küçük bir akut stresörün belirgin fonksiyonel gerilemeye dönüşmesini kolaylaştırır. Bu nedenle aynı tanı, iki hastada tamamen farklı taburculuk gereksinimleri doğurabilir.

Lin ve arkadaşlarının yayınladıkları prospektif çalışmada, acil servis gözlem ünitesine kabul edilen 65 yaş ve üzerindeki 979 hastanın %42,8'inde başvurudan önceki iki haftaya kıyasla günlük yaşam aktivitelerinde gerileme saptanmıştır. Fonksiyonel gerileme, diğer etkenler dikkate alındığında da malnütrisyon ve kırılganlıkla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, fonksiyonel gerileme yaşayan hastaların hastaneye yatış oranlarının daha yüksek ve hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür (Lin ve diğerleri, 2026). Bu bulgu, fonksiyon

kaybının yalnızca rehabilitasyon servisinde ele alınacak geç dönem bir sonucu değil, acil başvurunun klinik fenotipinin bir parçası olduğunu desteklemektedir.

5. Predispozan Klinik Zemin: Kırılganlık ve Fonksiyon Kaybı

Kırılganlık, fizyolojik rezervin ve stresörlere karşı dayanıklılığın azalmasını ifade eder; fonksiyon kaybı ise kişinin belirli aktiviteleri gerçekleştirme kapasitesindeki değişimi tanımlar. İki kavram güçlü biçimde ilişkili olmakla birlikte birbirinin yerine kullanılmamalıdır. Kırılgan bir hasta başvuru anında bazal fonksiyonunu koruyor olabilir; buna karşılık genç bir erişkinde akut periferik sinir yaralanması veya ciddi bel ağrısı belirgin fonksiyon kaybına neden olabilir.

Bir sistematik derleme ve meta-analizinde acil serviste kullanılmak üzere doğrulanmış yedi kırılganlık tarama aracı incelenmiş ve toplam 1663 hastada kırılganlık prevalansı %59 olarak bildirilmiştir. Birleştirilmiş duyarlılık 0,85, özgüllük 0,77 düzeyindedir (Moloney ve diğerleri, 2023). Aynı araştırma grubunun 2024 uluslararası Delphi çalışmasında ideal acil servis kırılganlık taramasının beş dakikadan kısa, multidisipliner ve başvurudan önceki 2-4 haftalık bazal durumu yansıtması gerektiği konusunda uzlaşı sağlanmıştır. Fonksiyonel yeti, mobilite, kognisyon, ilaç kullanımı ve sosyal faktörler temel alanlar arasında gösterilmiştir (Moloney ve diğerleri, 2024).

Bununla birlikte 2025 tarihli sistematik derleme ve meta-analiz, kırılganlık ve risk tarama araçlarının olumsuz sonuçları öngörme performansının heterojen olduğunu ve tek bir tarama skorunun klinik kararın yerine geçemeyeceğini göstermiştir (Ku ve diğerleri, 2025). Bu nedenle acil serviste amaç yalnızca "kırılgan/kırılgan değil" ayrımı yapmak değil; hastanın bazal fonksiyonu ile mevcut fonksiyonu arasındaki klinik olarak anlamlı farkı saptamaktır.

Standart triyaj kategorileri geriatrik hastalardaki fizyolojik kırılganlığı ve yeni gelişen fonksiyon kaybını her zaman yeterince yansıtmayabilir; bu nedenle triyaj değerlendirmesi bazal mobilite, transfer yeteneği ve günlük yaşam aktivitelerindeki değişikliklerle desteklenmelidir.

6. Klinik Bulgular ve Fonksiyonel Fenotipler

Klinik olarak akut fonksiyon kaybı; hastanın akut olay öncesindeki bazal mobilite, transfer, günlük yaşam aktivitesi veya ekstremite kullanım düzeyi ile acil servis değerlendirmesi sırasındaki kapasitesi arasında yeni ve anlamlı bir fark bulunması olarak ele alınabilir. Bu tanım bir ICD tanısı veya doğrulanmış bir kuralı değil, bu bölümde kullanılan klinik tanımı yansıtmaktadır.

Fonksiyonel değerlendirmenin başlangıç noktası, hastanın o anda ne yapabildiğinden önce akut olaydan önce ne yapabildiğini belirlemektir. Bu yaklaşım özellikle geriatrik hastalarda önemlidir; çünkü tek bir anlık performans ölçümü kronik bağımlılığı akut gerilemeden ayıramaz. Pratik bir değerlendirme

dört bileşene indirgenebilir: bazal fonksiyon, mevcut fonksiyon, değişimin zamanlaması ve değişimin olası nedeni.

Örneğin kronik paraplejili bir hastanın yürüyememesi akut fonksiyon kaybı değildir; ancak daha önce bağımsız yaptığı yatak-sandalye transferini yeni başlayan omuz ağrısı nedeniyle gerçekleştirememesi akut ve klinik olarak anlamlı bir kayıptır. Benzer biçimde bağımsız yaşayan 80 yaşındaki bir hastanın pnömoni sonrası ilk kez yürüteç gerektirmesi veya 35 yaşındaki bir hastanın akut mekanik bel ağrısı nedeniyle tuvalete kadar yürüyememesi farklı yaş gruplarında farklı nedenlerle benzer fonksiyonların etkilenebileceğinin örnekleridir.

Bu nedenle kısa bir anamnez sorusu yüksek klinik değer taşıyabilir: "Bu sorun başlamadan önce yapabildiğiniz, ancak şu anda yapamadığınız en önemli günlük aktivite nedir?" Yanıt, ayrıntılı fonksiyon değerlendirmesinin gerekli olup olmadığını belirleyen bir tarama sorusu olarak kullanılabilir. Bunun henüz doğrulanmış bir ölçek olmadığı ve araştırılması gereken bir yaklaşım olduğu unutulmamalıdır.

7. Tanı ve Fonksiyonel Değerlendirme

Acil servis ortamında ayrıntılı rehabilitasyon değerlendirmesinin her hastaya uygulanması mümkün değildir. Kullanılacak ölçüm kısa, tekrarlanabilir, klinik kararı etkileyebilecek ve hastanın güvenliğini tehlikeye atmadan uygulanabilecek nitelikte olmalıdır. Bu amaçla mobilite ve günlük yaşam aktivitelerini ölçen araçlar değerlendirilebilir.

Strauss ve arkadaşlarının GAPcare verilerinin ikincil analizinde acil serviste elde edilen Timed Up and Go (TUG), Barthel günlük yaşam aktiviteleri ve AM-PAC "6-clicks" ölçümleri ile sonraki sonuçlar arasındaki ilişkiler incelenmiştir (Strauss ve diğerleri, 2024). Çalışma, fonksiyon ölçümlerinin acil servis içinde uygulanabilir olduğunu ve özellikle düşme sonrası yaşlı hastalarda risk sınıflamasına katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte tek bir kesme değerinin tüm acil servis popülasyonuna genellenmesi için kanıt yetersizdir.

TUG; sandalyeden kalkma, kısa mesafe yürüme, dönme ve yeniden oturma bileşenlerini birleştirmesi nedeniyle klinik açıdan çekicidir. Ancak akut ağrı, baş dönmesi, hipotansiyon veya yaralanma varlığında test uygun olmayabilir. Barthel İndeksi daha geniş günlük yaşam aktivitelerini kapsar, fakat acil serviste en değerli kullanımının mutlak skordan ziyade bazal durumla mevcut durum arasındaki değişimi göstermek olduğu düşünülebilir. AM-PAC ise özellikle bakım düzeyi ve taburculuk planlamasında işlevsel olabilir.

Ölçek kullanılamayan durumlarda doğrudan gözlem önemlidir. Hastanın kendi kullandığı yardımcı cihazla ayağa kalkması, birkaç metre yürümesi, dönüş yapması ve tekrar oturmasının gözlenmesi; taburculuk kararında laboratuvar veya görüntüleme sonuçlarının sağlayamadığı işlevsel bilgiyi verebilir. Ancak

mobilizasyon denemesi yalnızca tıbbi olarak stabil, düşme riski kontrol edilmiş ve mobilizasyona kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda yapılmalıdır.

8. Fonksiyonu Tehdit Eden Durum: Önerilen Kavramsal Tanım

Bu bölüm kapsamında "fonksiyonu tehdit eden durum"; akut hastalık veya yaralanma sonucunda hastanın başvuru öncesindeki bağımsız mobilite, transfer, günlük yaşam aktivitesi veya ekstremite kullanım kapasitesinde ortaya çıkan ve müdahale edilmediğinde bağımlılık, düşme, yeniden başvuru veya güvenli olmayan taburculuk riskini artırabilecek klinik olarak anlamlı yeni kayıp olarak tanımlanabilir.

Bu tanım üç madde içerir. Birincisi, kayıp yeni veya bazale göre belirgin biçimde kötüleşmiş olmalıdır. İkincisi, fonksiyon kaybı bir tanının yerine geçmez; altta yatan neden araştırılmalıdır. Üçüncüsü, fonksiyonelliğin değerlendirme zamanı kritik patolojilerin dışlanmasından sonra veya onlarla eş zamanlı yürütülmelidir. Yeni yürüme kaybı "rehabilitasyon problemi" olarak etiketlenmeden önce inme, spinal kord basısı, kauda ekuina sendromu, ekstremite iskemisi, ciddi elektrolit bozukluğu, septik artrit, kırık veya ciddi enfeksiyon gibi nedenler düşünülmelidir.

Bu nedenle fonksiyon merkezli yaklaşım, acil tıp algoritmasının karşıtı değil tamamlayıcısıdır. Önerilen sıra "yaşamı tehdit eden patoloji → organ/ekstremiteyi tehdit eden patoloji → fonksiyonu tehdit eden kayıp" şeklindedir. İlk iki basamak akut tehlikeyi, üçüncü basamak ise hastanın taburculuk sonrası gerçek yaşam güvenliğini sorgular.

9. Ayırıcı Tanı ve Fonksiyonel Kırmızı Bayraklar

"Fonksiyonel kırmızı bayrak" ifadesi de bu bölümde önerilen kavramsal bir terimdir. (Tablo 1) Amaç, belirli bir tanıyı göstermek değil; tıbbi olarak stabil görünen bir hastada taburculuk kararının yeniden değerlendirilmesini gerektirebilecek işlevsel değişiklikleri görünür kılmaktır.

- Başvuru öncesinde bağımsız yürüyebilen hastanın acil serviste güvenli yürüyememesi.
- Yeni gelişen transfer bağımlılığı veya ayağa kalkmak için insan desteği gereksinimi.
- Daha önce kullanılmayan baston, koltuk değneği veya yürüteç gereksinimi.
- Ağrı tedavisine rağmen mobilizasyonun mümkün olmaması.
- Yeni ekstremite kullanım kaybı veya dominant el fonksiyonunda belirgin azalma.
- Bazale göre belirgin temel günlük yaşam aktivitesi kaybı.

- Tekrarlayan düşme veya düşme korkusu nedeniyle belirgin hareket kısıtlanması.
- Mevcut fonksiyon düzeyinin ev ortamı, merdiven, bakım desteği veya yalnız yaşama koşullarıyla uyumsuz olması.

Bu bulguların hiçbiri tek başına hastaneye yatış endikasyonu değildir. Ancak taburculuk öncesinde altta yatan nedenin, güvenli mobilitenin, yardımcı cihaz gereksiniminin ve rehabilitasyon planının yeniden değerlendirilmesini gerektirebilir.

Tablo 1. Acil serviste fonksiyonel kırmızı bayraklar ve olası klinik karşılıkları

Fonksiyonel bulgu	Klinik anlam	Olası eylem
Yeni yürüyememe	Bazale göre belirgin mobilite kaybı; ciddi nörolojik, vasküler veya sistemik neden olabilir	Zaman kritik nedenleri dışla; güvenli mobilizasyonu değerlendir
Yeni transfer bağımlılığı	Evde bakım gereksinimini ve düşme riskini artırabilir	Transfer gözlemi; PT/OT/FTR değerlendirmesini düşün
Yeni yardımcı cihaz gereksinimi	Taburculuk sonrası güvenlik sorunu yaratabilir	Uygun cihaz seçimi, ayar ve kullanım eğitimi
Ağrı kontrolüne rağmen mobilize olamama	Tanı veya analjezi yetersiz olabilir; fonksiyonel taburculuk uygun olmayabilir	Yeniden klinik değerlendirme ve hedefe yönelik rehabilitasyon
Yeni üst ekstremite kullanım kaybı	Sinir, tendon, kas veya eklem patolojisi; ADL kaybı	Ciddi yaralanmayı dışla; splint/egzersiz/takip planı
Bazale göre ADL kaybı	Kırılganlık veya akut sistemik hastalık göstergesi olabilir	Bakım gereksinimi ve multidisipliner değerlendirme
Düşme korkusu ve hareketten kaçınma	Yeni düşme ve dekondisyon riskini artırabilir	Güvenli mobilizasyon, eğitim ve düşme önleme planı

10. Düşen Geriatrik Hastada Fonksiyonel Yaklaşım

Yaşlı hastada düşme, Acil Tıp ile rehabilitasyonun en belirgin kesişim alanlarından biridir. Geleneksel değerlendirme intrakraniyal kanama, kırık, senkop, aritmi ve enfeksiyon gibi neden ve sonuçlara odaklanır. Ancak görüntüleme negatif olduğunda dahi hasta düşme öncesindeki mobilitesine dönememiş olabilir. Bu noktada "ne kırıldı?" sorusuna "yeniden güvenli biçimde yürüyebiliyor mu?" sorusunun eklenmesi gerekir.

Benhamou ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasında düşme sonrası acil servise başvuran 65 yaş üzerindeki 104 hastada yerinde fizyoterapi girişimi değerlendirilmiştir. Müdahale uygulanabilir bulunmakla birlikte bir haftalık düşme korkusu açısından kontrol grubuna üstünlük gösterilememiştir (Benhamou ve diğerleri, 2025). Bu negatif sonuç önemlidir; çünkü acil serviste rehabilitasyon girişiminin her biçiminin otomatik olarak klinik yarar sağlayacağı varsayımını desteklememektedir.

Buna karşılık Southerland ve arkadaşlarının beş acil serviste 945 yaşlı düşme hastasını değerlendiren kohortunda PT/OT (Fizyoterapi/Ergoterapi) konsültasyon oranı yalnızca %16,1 olmasına rağmen yapılan konsültasyonların yaklaşık dörtte üçü bakım planında somut bir değişiklikle sonuçlanmıştır. Bunlar taburculuk/yatış önerisi, evde terapi yönlendirmesi, yeni dayanıklı tıbbi ekipman ve semptom kontrolünü içermiştir (Southerland ve diğerleri, 2025). Geriatric ED Guidelines 2.0 sistematik derlemesinde de acil serviste PT/OT değerlendirmesinin sonraki acil servis başvurularında azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiş, ancak heterojenlik ve eşlik eden müdahaleler nedeniyle bu olumlu sonucun sadece bu uzmanların müdahalesinden mi kaynaklandığı yoksa eşlik eden diğer destekleyici uygulamalarla mı ilişkili olduğu mevcut verilerle kesin olarak kanıtlanamamaktadır. (Southerland ve diğerleri, 2026).

11. Tedavi, Erken Mobilizasyon, Yardımcı Cihaz ve Eğitim

Rehabilitasyonun mutlaka günler veya haftalar sonra başlayan uzun süreli bir program olması gerekmez. Doğru hastada uygun yürüme yardımcısının seçilmesi, cihaz yüksekliğinin ayarlanması, güvenli kullanımın öğretilmesi ve transfer stratejisinin gösterilmesi acil servis içinde gerçekleştirilebilecek hedefe yönelik rehabilitasyon girişimleridir.

Polesel ve arkadaşlarının, randomize klinik çalışmasında acil servisten taburcu edilen ve yürüme yardımcısı endikasyonu bulunan 75 yaşlı hasta üç gruba ayrılmıştır. Fizyoterapist tarafından cihaz sağlanan ve kullanım eğitimi verilen grupta 90. günde yaşam alanı mobilitesi, düşme korkusu ve bir dakikalık otur-kalk performansında kontrol grubuna göre anlamlı iyileşmeler saptanmıştır. Telemonitorizasyon eklenmesinin ise cihaz ve eğitime ilave yarar sağlamadığı gösterilmiştir (Polesel ve diğerleri, 2025).

Bu sonuç, küçük fakat hedefe yönelik bir rehabilitasyon müdahalesinin, acil servis sonrasında haftalar boyunca ölçülebilir fonksiyonel sonuçlara yansıyabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda "rehabilitasyon gereksinimi" ile "FTR servis yatışı gereksiniminin" eş anlamlı olmadığını hatırlatır; müdahalenin yoğunluğu hastanın riskine ve fonksiyonel açığına göre belirlenmelidir.

12. Kas-İskelet Sistemi Yakınmalarında Acil Servis-FTR Entegrasyonu

Kas-iskelet sistemi yakınmaları, yaşamı tehdit eden patolojilerin görece seyrek; ağrı ve fonksiyon kaybının ise sık olduğu bir acil servis grubudur. Bu nedenle doğrudan fizyoterapi ve ileri uygulama modelleri son yıllarda artan biçimde araştırılmaktadır.

Gagnon ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasında minör kas-iskelet sistemi yakınmasıyla acil servise başvuran hastalarda doğrudan fizyoterapist değerlendirmesi standart hekim bakımına kıyasla bir-üç ayda daha düşük ağrı ve ağrı interferansı, daha az yeniden acil servis başvurusu ve daha az reçeteli ilaç kullanımıyla ilişkili bulunmuştur (Gagnon ve diğerleri, 2021). Bununla birlikte

2024 yılında yapılan sistematik derleme ve meta-analizinde yalnızca beş randomize çalışma ve 1512 hasta bulunabilmiş; kanıt kesinliği çoğu sonuç için düşük veya çok düşük olarak değerlendirilmiştir. Derleme, fizyoterapist veya diğer ileri uygulama modellerinin hekim bakımına belirgin üstünlüğünü kanıtlamak için mevcut verilerin yetersiz olduğunu vurgulamıştır (Vella ve diğerleri, 2024).

Gagnon ve arkadaşlarının çalışmasında ise minör kas-iskelet sistemi yakınmasıyla acil servise başvuran hastalarda fizyoterapist ile acil hekimi arasındaki tanısal uyum değerlendirilmiş ve yüksek düzeyde uyum bildirilmiştir. Bu bulgu, seçilmiş hastalarda fizyoterapist değerlendirmesinin acil servis bakımına entegre edilmesini destekler niteliktedir (Gagnon ve diğerleri, 2024). Truter ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında düşük riskli kas-iskelet hastalarının acil servis bekleme alanından fizyoterapist liderliğindeki bir kliniğe yönlendirilmesi ortalama acil servis kalış süresini yaklaşık 110 dakika azaltmış ve hasta memnuniyetinin arttığını ortaya koymuştur (Truter ve diğerleri, 2024).

Türkiye'den Uludağ ve arkadaşlarının retrospektif karşılaştırmalı çalışması akut mekanik bel spazmında fizyoterapi, farmakolojik tedavi ve kombine yaklaşımı karşılaştırmıştır. Bulgular, fizyoterapinin acil servis bakımına entegre edilebileceğini ve kombine yaklaşımın kısa dönem klinik sonuçlarda avantaj sağlayabileceğini düşündürmektedir (Uludağ, Tekin, Bogan, Şengüldür ve Demir, 2026). Ancak retrospektif tasarım ve tek klinik tabloya odaklanılması nedeniyle sonuçların genellenmesi sınırlıdır.

Bu çalışmaların ortak mesajı fizyoterapinin acil hekiminin alternatifi olduğu değil; ciddi patoloji dışlandıktan sonra seçilmiş düşük riskli hastalarda ağrı kontrolü, mobilizasyon, hasta eğitimi ve fonksiyonun geri kazanılması hedeflerinin aynı bakım hattında yürütülebileceğidir.

13. Multidisipliner ve Geriatrik Rehabilitasyon Modeli

Fonksiyon kaybı tek bir uzmanlık alanına ait değildir. Acil tıp hekimi kritik patolojiyi tanır ve akut stabilizasyonu sağlar. FTR uzmanı nöromuskuloskeletal bozukluğun fonksiyonel sonuçlarını, rehabilitasyon hedeflerini ve ileri takip gereksinimini değerlendirir. Fizyoterapist mobilite, denge, transfer ve yardımcı cihaz kullanımını; ergoterapist günlük yaşam aktivitelerini ve çevresel gereksinimleri değerlendirir. Geriatri, hemşirelik, eczacılık ve sosyal hizmetler özellikle kırılgan yaşlılarda bu zincirin tamamlayıcılarıdır.

Lunardelli ve arkadaşlarının GerED-21 randomize çalışmasında 75 yaş ve üzerindeki 624 yüksek riskli hastada acil servis içinde, geriatrik ekip desteği standart bakımla karşılaştırılmıştır. Geriatrik ekip grubunda indeks başvurudaki hastane yatış oranı daha düşük bulunmuş ve 30 ile 90 gündeki fonksiyonel gerileme daha sınırlı olmuştur (Lunardelli ve diğerleri, 2026). Çalışma doğrudan FTR müdahalesini test etmemekle birlikte acil serviste multidisipliner, fonksiyon

ve bakım gereksinimi odaklı değerlendirmenin klinik sonuçları değiştirebileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

Bununla birlikte bu bulgular tüm acil servislerde aynı kadro modelinin kurulması gerektiği anlamına gelmez. Kaynakların sınırlı olduğu merkezlerde kısa fonksiyon taraması ile yüksek riskli hastaların seçilmesi, ardından FTR/fizyoterapi/geriatri konsültasyonunun hedeflenmesi daha uygulanabilir olabilir.

14. Taburculuk Kararı ve Fonksiyonel Güvenlik

Tıbbi taburculuk uygunluğu ile fonksiyonel taburculuk güvenliği aynı kavram değildir. Vital bulguları stabil, akut görüntülemesi negatif ve analjezisi sağlanmış bir hasta; mevcut ev ortamında yatağa geçemiyor, tuvalete ulaşamıyor veya merdivenleri kullanamıyorsa taburculuk planı pratikte başarısız olabilir.

Fonksiyonel taburculuk değerlendirmesi en az üç soruyu içermelidir: Hasta mevcut yaşam ortamında güvenli biçimde mobilize olabilir mi? Gereksinim duyduğu yardımcı cihazı doğru ve güvenli kullanabilir mi? Yeni fonksiyon kaybının ilerlemesini önlemek veya geri kazanımı başlatmak için aynı gün rehabilitasyon müdahalesi ya da yakın takip gerekiyor mu?

Bu yaklaşım, fonksiyon kaybı bulunan her hastanın yatırılmasını savunmaz. Aksine amaç, güvenli biçimde taburcu edilebilecek hastaya uygun cihaz, eğitim ve takip planını sağlayarak gereksiz yatışı önlemek; buna karşılık tıbbi olarak "normal" görünen fakat ev ortamında güvenli olmayan hastayı fark etmektir.

15. FTR/Fizyoterapi Konsültasyonu İçin Hasta Seçimi

Mevcut literatür her kas-iskelet sistemi hastasına veya her yaşlı hastaya rutin FTR/fizyoterapi konsültasyonunu desteklememektedir. Daha rasyonel yaklaşım, klinik olarak anlamlı yeni fonksiyon kaybı bulunan ve yapılacak müdahalenin taburculuk kararını, yardımcı cihaz gereksinimini veya erken rehabilitasyon planını değiştirebileceği hastaları seçmektir.

- Akut tedavi sonrasında devam eden yeni mobilite veya transfer kaybı.
- Düşme sonrası bazal yürüme düzeyine dönememe.
- Güvenli taburculuğu engelleyen denge veya yürüme bozukluğu.
- Yeni yardımcı cihaz seçimi ve kullanım eğitimi gereksinimi.
- Ciddi patoloji dışlandıktan sonra ağrı nedeniyle belirgin fonksiyon kaybı.
- Ekstremite yaralanması sonrası erken fonksiyon koruyucu plan gereksinimi.
- Kırılgan hastada akut hastalık sonrası bazale dönememe ve bakım düzeyi belirsizliği.

16. Önerilen Acil Fonksiyonel Değerlendirme (AFD) Algoritması

Bu bölümde önerilen AFD algoritması mevcut bir validasyon çalışmasına dayanan skorlama değildir. Güncel literatürün klinik sentezinden türetilmiş, prospektif olarak test edilmesi gereken bir algoritmadır. Algoritmanın amacı acil servis hekimine "fonksiyon" için ek bir kontrol noktası sağlamaktır. (Şekil 1)

1. YAŞAMSAL TEHDİT	Öncelik: ABCDE yaklaşımıyla hızlı değerlendirme, resüsitasyon ve zaman kritik tedavi. Yaşamsal tehdit varsa fonksiyonel değerlendirme ertelenir.
2. ORGAN VEYA EKSTREMİTE TEHDİDİ	Öncelikle inme, spinal/kauda ekuina basısı, akut iskemi, kompartman sendromu, septik artrit, kırık/çıkık, tendon veya ciddi sinir yaralanması gibi zaman kritik nedenleri dışla.
3. YENİ FONKSİYON KAYBI	Bazal durumla mevcut durumu karşılaştır: mobilite, transfer, temel günlük yaşam aktiviteleri ve ekstremite kullanımında yeni veya belirgin kötüleşme var mı?
4. OBJEKTİFLEŞTİR	Uygunsa kısa performans değerlendirmesi yap: doğrudan yürüme/transfer gözlemi; seçilmiş hastada TUG, Barthel veya AM-PAC gibi araçlar.
5. ERKEN MÜDAHALE	Fonksiyonel engeli hedefle: analjeziyi optimize et, güvenli mobilizasyonu sağla, uygun yardımcı cihazı seç ve kullanım eğitimi ver; gerekli hastada FTR/fizyoterapi/OT/geriatri değerlendirmesi iste.
6. FONKSİYONEL TABURCULUK	Taburculuk öncesi üç noktayı doğrula: hasta ev ortamında güvenli mobilize olabiliyor mu, gerekli destek/cihaz mevcut mu, yakın takip veya rehabilitasyon planı kuruldu mu?

Şekil 1. Acil Fonksiyonel Değerlendirme (AFD) algoritması.

17. Kanıtların Sınırları ve Uygulama Sorunları

Fonksiyon merkezli acil servis yaklaşımının biyolojik ve klinik gerekçesi güçlü olmakla birlikte kanıt tabanının önemli sınırlılıkları vardır. İlk olarak çalışmaların büyük bölümü geriatrik hastalar, düşmeler veya düşük riskli kas-iskelet sistemi yakınmaları üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu nedenle yaklaşımın tüm erişkin acil servis popülasyonuna genellenebilirliği gösterilmiş değildir.

İkinci olarak müdahaleler heterojendir. Bazı çalışmalarda yalnızca fizyoterapi değerlendirmesi, bazılarında yardımcı cihaz eğitimi, bazılarında PT/OT ile birlikte eczacı veya geriatrik ekip müdahalesi uygulanmıştır (Benhamou ve diğerleri, 2025; Lunardelli ve diğerleri, 2026; Polesel ve diğerleri, 2025; Southerland ve diğerleri, 2025; Southerland ve diğerleri, 2026). Bu durum hangi bileşenin klinik yarardan sorumlu olduğunu ayırmayı güçleştirir. Üçüncü olarak ağrı, yeniden başvuru, düşme korkusu, hastaneye yatış ve fonksiyonel durum gibi farklı sonlanımlar kullanılmıştır; dolayısıyla çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırma sınırlıdır.

Dördüncü olarak acil servis yoğunluğu, personel yapısı ve fizyoterapistin uygulama yetkileri ülkeler arasında farklıdır. Bir sağlık sisteminde etkili olan doğrudan fizyoterapi modeli başka bir sistemde aynı sonucu vermeyebilir. Son olarak, "fonksiyonel acil" ve "fonksiyonel kırmızı bayrak" kavramları bu bölümün sentezidir; klinik uygulamaya standart terminoloji olarak girmeden önce tanımlarının, gözlemciler arası güvenilirliğinin ve prognostik değerinin araştırılması gerekir.

18. Gelecekteki Araştırma Alanları

Acil Tıp ve FTR ortaklığında yapılacak çalışmalar için en önemli fırsat, fonksiyon kaybını yalnızca sonuç ölçütü olarak değil, acil servis triyajı ve taburculuk kararının aktif bir bileşeni olarak test etmektir. Özellikle yaş bağımsız bir "bazal fonksiyon - mevcut fonksiyon farkı" yaklaşımının prospektif doğrulanması özgün bir araştırma alanı oluşturabilir.

Gelecek çalışmalar; yeni fonksiyon kaybının prevalansını, kısa bir tarama sorusunun tanısal performansını, TUG/AM-PAC/Barthel (Tablo 2) gibi ölçümlerin hangi hasta gruplarında en yararlı olduğunu, erken FTR/fizyoterapi müdahalesinin yeniden başvuru ve bağımlılığı azaltıp azaltmadığını ve fonksiyon kazanımı merkezli bakımın maliyet etkinliğini değerlendirmelidir. Ayrıca genç erişkin kas-iskelet sistemi hastaları, periferik sinir yaralanmaları, vestibüler ve akut nörolojik hastalıklar sonrası taburculuk gibi geriatrik literatürün dışındaki alanlara yönelik çalışmalar gereklidir.

Asıl hedef, yalnızca "kim hasta?" sorusuna değil, "kim bazal yaşamına güvenle dönebilir?" sorusuna da kanıta dayalı yanıt verebilen bir acil servis modeli geliştirmektir.

Tablo 2. Acil serviste kullanılabilecek kısa fonksiyon değerlendirme araçları

Araç	Temel alan	Avantaj	Sınırlılık	Acil servis kullanımı
TUG (Timed Up and Go)	Ayağa kalkma, yürüme, dönüş, oturma	Kısa ve performansa dayalı	Akut ağrı, baş dönmesi veya yaralanma durumlarında uygun olmayabilir.	Düşme ve mobilite değerlendirmesi için seçilmiş hastalarda kullanılabilir (Strauss ve diğerleri, 2024).
Barthel İndeksi	Temel günlük yaşam aktiviteleri	Bazal-mevcut fonksiyon farkını göstermeye uygun	Acil serviste tam uygulama zaman alabilir	Özellikle geriatrik değerlendirmelerde kullanılabilir (Lin ve diğerleri, 2026; Strauss ve diğerleri, 2024).
AM-PAC 6-clicks	Temel mobilite/aktivite	Kısa; bakım düzeyi planlamasına katkı	Her merkezde rutin olarak kullanılmayabilir.	Fonksiyon ve taburculuk planlaması (Strauss ve diğerleri, 2024)
Klinik Kırılganlık Skoru	Genel kırılganlık	Hızlı ve klinik olarak tanıdık	Akut fonksiyon değişimini tek başına ölçmez	Risk taraması; fonksiyon değerlendirmesinin yerine geçmez (Ku ve diğerleri, 2025; Moloney ve diğerleri, 2023; Moloney ve diğerleri, 2024)
Doğrudan mobilizasyon/gözlem	Gerçek zamanlı yürüme/transfer	Pratik ve hasta merkezli	Standardizasyonu sınırlı	Tıbbi olarak stabil hastda taburculuk öncesi tamamlayıcı değerlendirme

19. Sonuç

Acil servis bakımında yaşamı tehdit eden patolojinin dışlanması temel önceliktir; ancak hastanın akut olay öncesindeki bağımsızlığının korunması hasta merkezli bakımın tamamlayıcı bir hedefidir. Güncel çalışmalar fonksiyonel gerileme ve kırılganlığın olumsuz sonuçlarla ilişkisini, ayrıca seçilmiş hastalarda fizyoterapi/ergoterapi değerlendirmesi, yardımcı cihaz eğitimi ve multidisipliner müdahalelerin acil servis içinde uygulanabilirliğini göstermektedir.

Bu kanıtların sentezinden hareketle akut bakım modelinin "yaşamı koru-fonksiyonu koru" biçiminde genişletilmesi önerilebilir. Fonksiyon merkezli yaklaşım yeni bir tanı kategorisi değil; tıbbi stabilite ile gerçek yaşam güvenliği arasındaki boşluğu gösteren bir klinik çerçevedir.

Acil Tıp hastanın bugünkü akut tehlikesini ortadan kaldırırken, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon hastanın yarınki bağımsızlığını korumaya odaklanır. Bu iki disiplinin en doğal kesişim noktalarından biri, akut fonksiyon kaybının erken tanınması ve doğru hastada rehabilitasyonun acil servisten başlatılmasıdır.

Kaynaklar

Benhamou, J., Espejo, T., Riedel, H. B., Dreher-Hummel, T., García-Martínez, A., Gubler-Gut, B., . . . Nickel, C. H. (2025). On-site physiotherapy in older emergency department patients following a fall: A randomized controlled trial. *European Geriatric Medicine, 16*(1), 205–217. doi:10.1007/s41999-024-01091-x

Gagnon, R., Perreault, K., Berthelot, S., Matifat, E., Desmeules, F., Achou, B., . . . Hébert, L. J. (2021). Direct-access physiotherapy to help manage patients with musculoskeletal disorders in an emergency department: Results of a randomized controlled trial. *Academic Emergency Medicine, 28*(8), 848–858. doi:10.1111/acem.14237

Gagnon, R., Perreault, K., Matifat, E., Desmeules, F., Berthelot, S., & Hébert, L. J. (2024). Diagnostic concordance between physiotherapist and emergency physicians for patients with a musculoskeletal disorder in the emergency department. *Musculoskeletal Care, 22*(4), e70014. doi:10.1002/msc.70014

Genç, M., Akkan Öz, M., Şakar, U., Yatmaz, Y., Yazıcı, R., Mutlu, H., . . . Yenigün, M. (2026). Demographic characteristics, prehospital time intervals, and regional transfer patterns of geriatric patients in Ankara 112 emergency medical services: A cross-sectional descriptive study. *Archives of Current Medical Research, 7*(2), 297–304. doi:10.47482/acmr.1897910

Ku, N.-W., Hsu, Y.-C., Mudhur, J., Li, J., Jebanesan, N., Abrahamyan, L., . . . Puts, M. (2025). The prognostic accuracy of frailty and vulnerability screening for older adults in the emergency department: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine, 86*(5), 496–510. doi:10.1016/j.annemergmed.2025.05.018

Lin, P.-Y., Wang, T.-Y., Chen, Y.-J., & Huang, H.-H. (2026). Functional decline prior to emergency department presentation in older adults: A prospective observational study. *Journal of the American Medical Directors Association,27*(2),106021.doi:10.1016/j.jamda.2025.106021

Lunardelli, M. L., Gibertoni, D., Colantoni, A., Bendini, C., Forti, P., De Notariis, S., . . . Lauretani, F. (2026). Geriatric team support in the emergency department-a randomised trial investigating the effects on hospital admission and community care in older adults (GerED-21). *Age and Ageing, 55*(6), afag180. doi:10.1093/ageing/afag180

Moloney, E., O'Donovan, M. R., Carpenter, C. R., Salvi, F., Dent, E., Mooijaart, S., . . . O'Caoimh, R. (2024). Core requirements of frailty screening in the emergency department: An international Delphi consensus study. *Age and Ageing, 53*(2), afae013. doi:10.1093/ageing/afae013

Moloney, E., O'Donovan, M. R., Sezgin, D., Flanagan, E., McGrath, K., Timmons, S., & O'Caoimh, R. (2023). Diagnostic accuracy of frailty screening

instruments validated for use among older adults attending emergency departments: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 20*(13), 6280. doi:10.3390/ijerph20136280

Polesel, F. S., Denadai, S., Morinaga, C. V., Madalena, I. C., Aliberti, M. J. R., Henrique, E. A., . . . Righetti, R. F. (2025). Walking aids and locomotion training in the emergency department: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open, 8*(11), e2544535. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.44535

Southerland, L. T., Chesko, D., Arendts, G., Kennedy, M., Liu, S. W., Lee, S., . . . Skains, R. M. (2025). Outcomes of physical and occupational therapy evaluation in the emergency department for older adults with falls: A retrospective multicenter cohort. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open, 6*(4), 100141. doi:10.1016/j.acepjo.2025.100141

Southerland, L. T., Curiati, P. K., Shih, R. D., Lo, A. X., Harper, K., Tarnovsky, I., . . . Liu, S. W. (2026). Physical and occupational therapist evaluations for fall prevention in the emergency department: A Geriatric ED Guidelines 2.0 systematic review. *Academic Emergency Medicine, 33*(3), e70201. doi:10.1111/acem.70201

Strauss, D. H., Davoodi, N. M., Resnik, L. J., Keene, S., Serina, P. T., & Goldberg, E. M. (2024). Emergency department–based physical function measures for falls in older adults and outcomes: A secondary analysis of GAPcare. *Journal of Geriatric Physical Therapy, 47*(3), 137–144. doi:10.1519/jpt.0000000000000403

Truter, P., Flanagan, P., Waller, R., Richards, K., Makate, M., Johnstone, A., . . . Lin, I. (2024). Short waits, happy patients and expert care, moving basic musculoskeletal care from the emergency department to a physiotherapist-led diversion pathway. *Emergency Medicine Australasia, 36*(5), 695–702. doi:10.1111/1742-6723.14416

Uludağ, V., Tekin, R. T., Bogan, M., Şengüldür, E., & Demir, M. C. (2026). Integrating physiotherapy into the emergency department for acute low back spasm: A retrospective comparative study. *Physiotherapy Theory and Practice, 42*(9), 1193–1202. doi:10.1080/09593985.2026.2624519

Vella, S. P., Melman, A., Coombs, D., Maher, C. G., Swain, M. S., Monk, E., & Machado, G. C. (2024). The effectiveness of allied health and nurse practitioner models-of-care in managing musculoskeletal conditions in the emergency department: A systematic review and meta-analysis. *BMC Emergency Medicine, 24*(1), 13. doi:10.1186/s12873-023-00925-4

BÖLÜM 28

Akut İskemik İnmede Genişletilmiş Zaman Pencerelerinde Trombolitik ve Endovasküler Tedavi: Acil Serviste Multimodal Görüntüleme ve Karar Verme Stratejileri

***Abdullah Algın*[1]**

[1] Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, ORCID: 0000-0002-9016-9701

1. Giriş ve Tarihsel Dönüşüm: Biyolojik Saate Geçiş

Akut iskemik inme (Aİİ), serebral arteriyel oklüzyon neticesinde gelişen, küresel mortalite ve morbiditenin önde gelen nörovasküler nedenlerinden biridir. Yaklaşık otuz yıl boyunca akut inme yönetimi katı kronolojik zaman sınırlarına hapsedilmiştir. NINDS ve ECASS-III çalışmaları sonrasında sırasıyla 3 ve 4.5 saatlik intravenöz alteplaz (rt-PA) pencereleri mutlak doktrin olarak kabul edilmiş; Saver tarafından formüle edilen "dakikada 1.9 milyon nöron kaybı" ve "Zaman Beyindir" mottosu klinik pratiğin merkezine oturtulmuştur.

Ancak klinik deneyimler, duvardaki saat ile parankimal doku hasarı hızı arasında doğrusal bir paralellik bulunmadığını kanıtlamıştır. Kimi hasta semptomun 2. saatinde masif bir iskemik korla başvururken, güçlü pial kollateral dolaşıma sahip kimi olgular 12–24. saatlerde dahi geniş oranda korunmuş bir beyin dokusu sergileyebilmektedir. Bu heterojenlik, inmede belirleyicinin kronolojik saat değil, kurtarılabilir penumbrayı temsil eden "biyolojik doku saati" olduğunu ortaya koymuştur. Multimodal nörogörüntülemenin entegrasyonu; DAWN, DEFUSE-3, WAKE-UP ve geniş kor çalışmalarının (SELECT-2, ANGEL-ASPECTS) rehberliğinde reperfüzyon pencerelerini 24 saate ve uyanma inmelerine güvenle genişletmiştir.

2. Patofizyoloji ve Penumbra Biyolojisi

Fizyolojik şartlarda ortalama serebral kan akımı (CBF) 50–60 mL / 100 g doku / dakikadır. Akut arteriyel oklüzyon sonrasında perfüzyon basıncının düşmesiyle üç dinamik zon gelişir:

- **İskemik Kor (Enfarkt Çekirdeği):** Akımın $< 10-12$ mL/ 100 g/dk seviyesine indiği, dakikalar içinde ATP azlığına bağlı membran polarizasyonunun bozulduğu ve sitotoksik lizisin gerçekleştiği geri dönüşsüz hasar alanıdır.
- **İskemik Penumbra:** Akımın $12-20$ mL/100 g/dk olduğu, elektriksel iletinin sustuğu ancak membran bütünlüğünün sürdüğü, pial kollaterallere bağımlı kurtarılabilir kritik alandır.
- **Benign Oligemi:** Akımın $20-50$ mL/100 g/dk olduğu, kompansatuvar vazodilatasyonla doku bütünlüğünün korunduğu ve reperfüzyon gerektirmeyen çevre zafiyetidir.

Bu doku kaderini leptomeningeal (pial) kollateral akım belirler. Kollateralleri yetersiz "hızlı ilerleyicilerde" kor dakikalar içinde genişlerken; kollateralleri zengin "yavaş ilerleyicilerde" iskemik çekirdek büyümesi saatte $< 1-3$ mL ile sınırlı kalır ve 24. saatte dahi canlı penumbra korunur.

3. Acil Servis İnme Kodu ve Multimodal Görüntüleme Algoritmaları

Acil serviste hedef; kapı-hekim temasını ≤ 10 dakika, kapı-görüntülemeyi ≤ 20 dakika ve kapı-iğne süresini $\leq 30-45$ dakikada tamamlamaktır. Tek zorunlu laboratuvar tetkiki kapiller kan şekeridir; antikoagülan şüphesi yoksa pıhtılaşma paneli beklenmez. Genişletilmiş pencerede karar, multimodal görüntüleme protokolleri üzerinden yürütülür:

- **Kontrastsız BT (NCCT) ve ASPECTS:** Akut kanamayı dışlar. 10 puan üzerinden erken MCA iskemisini nicelleştirir. ASPECTS ≥ 6 sınırlı koru; ASPECTS 3–5 ise geniş koru (large core) ifade eder.
- **BT Anjiyografi (CTA):** Arkus aortadan verteks'e kadar geniş damar oklüzyonunu (LVO) ve leptomeningeal kollateral derecesini (Tan/Maas skorları) gösterir.
- **BT Perfüzyon (CTP):** Otomatik yazılımlar üzerinden dokuyu haritalandırır. Kor hacmi rCBF $< \%30$, hipoperfüze kritik alan ise $T_{\max} > 6.0$ sn olarak hesaplanır.
    - **Mismatch (Uyumsuzluk) Eşiği:** Kurtarılabilir penumbra hacmi $[(T_{\max} > 6 \text{ sn}) - (\text{rCBF} < \%30)] \geq 15$ mL, Mismatch Oranı $[(T_{\max} > 6 \text{ sn})/(\text{rCBF} < \%30)] \geq 1.8$ ve Kor Hacmi < 70 mL olduğunda anlamlı doku uyumsuzluğu pozitif kabul edilir.
- **MRG (DWI-FLAIR Uyumsuzluğu):** Semptom saati bilinmeyen veya uyanma inmesi olgularında DWI pozitifliği varken FLAIR sekansında henüz lezyon oturmamışsa (DWI+/FLAIR-), iskeminin ilk 4.5 saat içinde olduğu kabul edilir ve hasta trombolitik adayıdır.

4. Genişletilmiş Pencerede İntravenöz Trombolitik Tedavi

Tenekteplaz (TNK), alteplaz molekülüne kıyasla 14 kat yüksek fibrin spesifisitesi, PAI-1 direncinde 80 kat artış ve uzun plazma yarı ömrü ($20-24$ dk) sunar. 5–10 saniyede tek IV bolus uygulanması infüzyon pompası ihtiyacını kaldırır ve merkezler arası sevk sürecini hızlandırır.

AcT, EXTEND-IA TNK ve TRACE-2 çalışmalarıyla 0.25 mg/kg TNK (maksimum 25 mg), güncel uluslararası kılavuzlarda 0–4.5 saat penceresinde alteplaza denk güçlü bir alternatif (Sınıf I, Kanıt Düzeyi A) olarak onaylanmıştır.

Genişletilmiş pencerelerde:

- EXTEND ve WAKE-UP: 4.5–9 saat arası veya uyanma inmelerinde perfüzyon veya DWI-FLAIR uyumsuzluğu gösterilen hastalarda trombolizin 90 günlük bağımsız yaşam şansını (mRS 0–1) anlamlı artırdığı kanıtlanmıştır.

- TIMELESS: 4.5–24 saat aralığında LVO saptanan ve perfüzyon uyumsuzluğu bulunan hastalarda 0.25 mg/kg TNK kullanımının semptomatik kanama riskini artırmadan güvenle kullanılabileceğini belgelemiştir.

5. Endovasküler Tedavi (EVT) ve Genişleyen Endikasyonlar

Mekanik trombektomi büyük damar oklüzyonlarında revaskülarizasyonun temel cerrahi standardıdır.

- **6–24 Saat Genişletilmiş Pencere:** DAWN (klinik defisit ile kor uyumsuzluğu) ve DEFUSE-3 (perfüzyon uyumsuzluğu) çalışmaları, uygun olgularda 24 saate kadar yapılan trombektominin sakatlık oranlarını dramatik biçimde düşürdüğünü kanıtlamıştır.
- **Geniş İskemik Kor (Large Core):** SELECT-2, ANGEL-ASPECTS ve TENSION çalışmalarıyla; ASPECTS 3–5 veya kor hacmi ≥ 50 mL olan olgularda dahi EVT'nin fonksiyonel bağımsızlığı medikal tedaviye oranla belirgin artırdığı gösterilmiştir. Geniş kor artık trombektomi için dışlama kriteri olmayıp güncel kılavuzlarca önerilen güçlü bir endikasyondur (Sınıf I/IIa, Kanıt Düzeyi A).
- **Posterior Dolaşım (BAO):** ATTENTION ve BAOCHE çalışmaları, baziler arter tıkanıklıklarında pc-ASPECTS ≥ 6 olan olgularda 24 saate kadar trombektominin bağımsız sağkalımı ikiye katladığını doğrulamıştır.
- **Köprüleme Tedavisi:** Trombektomi hazırlığı sürerken kontrendikasyonu olmayan hastalarda IV trombolitik (tercihen 0.25 mg/kg TNK) gecikmeksizin uygulanmalı, damarın açılması beklenmeden hasta anjiyo ünitesine alınmalıdır.

6. Kritik Bakım, Hemodinami ve Komplikasyon Yönetimi

- **Kan Basıncı:** Tromboliz öncesinde basınç $< 185/110$ mmHg, işlem esnasında ve ilk 24 saatte $< 180/105$ mmHg tutulmalıdır. Başarılı EVT sonrası (TICI 2b/3) reperfüzyon kanamasını önlemek için hedef sistolik $< 140-160$ mmHg'dir. Tedavi almayan olgularda sistolik > 220 mmHg aşılmadıkça permisif hipertansiyon korunur. İlk seçenek ilaçlar IV Labetalol ve titre edilebilir Nikardipindir.
- **sICH Yönetimi:** Nörolojik kötüleşmede (NIHSS ≥ 4 artış) ilaç kesilir, acil BT çekilir. Kanamada Kriyopresipitat (10 ünite IV) ve Traneksamik Asit (1000 mg IV) verilir.
- **Sistemik Hedefler:** $SpO_2 \geq \%94$ tutulmalı, ateş $> 37.5\,^{\circ}C$ olduğunda parasetamol verilmeli, kan glukozu 140–180 mg/dL aralığında regüle edilmelidir.

7. Klinik Karar ve Yönetim Tabloları

Tablo 1: Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Ajanların Farmakolojik ve Klinik Karşılaştırması

Parametre / Özellik	Alteplaz (rt-PA)	Tenekteplaz (TNK)	Klinik / Pratik Yansıması
Moleküler Yapı	Doğal insan doku plazminojen aktivatörü	3 noktada mutasyona uğratılmış rekombinan t-PA türevi	TNK biyo-mühendislik ürünü yeni nesil moleküldür.
Plazma Yarı Ömrü ($t_{1/2}$)	4 – 5 dakika	20 – 24 dakika	TNK kanda 4–5 kat daha uzun süre aktif litik formda kalır.
Uygulama Şekli	%10 bolus + 60 dk infüzyon	5 – 10 saniye içinde TEK IV BOLUS	TNK infüzyon pompası ihtiyacını ve transfer aksaklıklarını ortadan kaldırır.
Fibrin Spesifisitesi	Standart (1x)	Yüksek (Yaklaşık 14 kat)	TNK doğrudan trombüs fibrinini hedefler; sistemik fibrinojenemi ve kanama riski daha düşüktür.
PAI-1 Direnci	Düşük	Çok Yüksek (80 kat daha dirençli)	TNK pıhtı üzerinde inaktive olmadan daha kararlı litik etkinlik sürdürür.
Önerilen Standart Doz	0.9 mg/kg (Maksimum 90 mg)	0.25 mg/kg (Maksimum 25 mg)	TNK için 0.40 mg/kg doz inmede yüksek kanama riski yarattığından kontrendikedir.
Erken Rekanalizasyon Oranı	%10 – 12	%22 – 24 (Yaklaşık 2 kat)	EVT öncesi anjiyo masasına kadar damarın kendiliğinden açılma şansı TNK ile belirgin yüksektir.
Kılavuz Düzeyi (AHA/ESO)	Sınıf I, Kanıt Düzeyi A	Sınıf I, Kanıt Düzeyi A	TNK güncel kılavuzlarda alteplaza eşdeğer kesin öneri olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2: Acil Serviste Akut İskemik İnme Olgularında Kan Basıncı Hedefleri ve Medikal Protokol

Klinik Durum / Aşama	Hedef Kan Basıncı Eşiği	Önerilen İlk Seçenek İlaçlar ve Dozajları	Dikkat Edilmesi Gereken Kritik Noktalar
Tromboliz Öncesi Hazırlık (TNK veya rt-PA adayı)	**Sistolik** $<$ 185 mmHg **Diyastolik** $<$ 110 mmHg	• **Labetalol:** 10–20 mg IV bolus (1–2 dk içinde). 10 dk sonra hedef aşılıyorsa 20–40 mg tekrarlanır. • **Nikardipin:** 5 mg/saat IV infüzyon; 5–15 dk'da bir 2.5 mg/saat artırılır (Maks: 15 mg/saat).	Hedefe inmeden trombolitik enjekte edilmez. Bradikardide ($KAH < 60$ atım/dk) labetalol verilmez.
Tromboliz Sırasında ve İlk 24 Saat	**Sistolik** $<$ 180 mmHg **Diyastolik** $<$ 105 mmHg	• **Nikardipin:** Titre edilebilir sürekli IV infüzyon (Hedefe ulaşıldığında 3 – 5 mg/saat idame).	İlk 2 saatte 15 dakikada bir, sonraki 6 saatte 30 dakikada bir, ardından 24. saate kadar saatlik KB takibi zorunludur.

		• Dirençli ise **Sodyum Nitroprusid** ($0.5 - 10\ \mu$g/kg/dk) eklenebilir.	
Yalnızca EVT Planlanan Hasta (Kasık Öncesi)	**Sistolik** $\leq$ 185 mmHg (Aşırı agresif düşürülmemeli)	• Gerektiğinde düşük doz Labetalol (10 mg IV). • Mümkünse pial kollateral perfüzyonu korumak için normotansiyona yakın tutulur.	Oklüde damar açılmadan önce tansiyonun hızla düşürülmesi penumbrayı öldürür (kollateral yetmezliği).
Başarılı EVT Sonrası (TICI 2b / 3 Rekanalizasyon)	Sistolik $< 140 - 160$ mmHg (Seçilmiş olgularda $< 140/90$)	• Nikardipin veya Labetalol infüzyon titrasyonu ile kademeli düşüş.	Başarılı rekanalizasyon sonrası yüksek basınç, reperfüzyon ödemini ve hemorajik transformasyonu tetikler.
Reperfüzyon Tedavisi Almayan Konservatif Takip	Sistolik $\leq$ 220 mmHg Diyastolik $\leq$ 120 mmHg	• Sistolik > 220 veya Diyastolik > 120 olmadıkça acil serviste antihipertansif tedavi verilmez. • Düşürülmesi gerekirse ilk 24 saatte en fazla %15 kademeli düşüş hedeflenir.	İskemik penumbrada otoregülasyon felç olduğu için permisif (izin verilen) hipertansiyon nöroprotektiftir.

8. Sonuç ve Klinik Öneriler

1. **Doku Penceresi Esastır:** 4.5 saati aşan, sabah uyanma inmesiyle gelen veya semptom başlangıcı bilinmeyen hastalarda CTP veya MRG ile canlı penumbra varlığı mutlaka taranmalıdır.
2. **Tenekteplaz Tercihi:** Lojistik kolaylığı, tek IV bolus uygulanabilmesi ve yüksek fibrin spesifisitesi ile Tenekteplaz (0.25 mg/kg), acil servislerde ve transfer süreçlerinde alteplazın yerini almaktadır.
3. **Geniş Korda Trombektomi:** Düşük ASPECTS (3–5) veya kor hacmi ≥ 50 mL olan geniş enfarktlı hastalar EVT dışı bırakılmamalı; bu hastaların da mekanik revaskülarizasyondan anlamlı fayda gördüğü unutulmamalıdır.
4. **Kollateralleri Koruyun:** Oklüde arter rekanalize olana dek agresif hipotansif tedavilerden kaçınılmalı, serebral perfüzyon desteklenmelidir.

KAYNAKÇA

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.
2. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct (DAWN). *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.
3. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging (DEFUSE 3). *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718.
4. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset (WAKE-UP). *N Engl J Med*. 2018;379(7):611-622.
5. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke (EXTEND). *N Engl J Med*. 2019;380(19):1795-1803.
6. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes (SELECT2). *N Engl J Med*. 2023;388(14):1259-1271.
7. Huo X, Ma G, Tong X, et al. Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct (ANGEL-ASPECTS). *N Engl J Med*. 2023;388(14):1272-1283.
8. Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-based, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2022;400(10346):161-169.
9. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region (RESCUE-Japan LIMIT). *N Engl J Med*. 2022;386(14):1303-1313.
10. Jovin TG, Li C, Wu L, et al. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion (BAOCHE). *N Engl J Med*. 2022;387(15):1373-1384.
11. Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, et al. Trial of Endovascular Treatment of Acute Basilar-Artery Occlusion (ATTENTION). *N Engl J Med*. 2022;387(15):1361-1372.
12. Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke (EXTEND-IA TNK). *N Engl J Med*. 2018;378(13):1207-1217.

13. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before endovascular therapy for ischaemic stroke (EXTEND-IA TNK Part 2): a multicentre, randomised, controlled, non-inferiority, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2349-2359.

14. Bivard A, Zhao H, Churilov L, et al. Tenecteplase in the 4.5- to 24-Hour Time Window for Late-Presenting Ischemic Stroke: The TIMELESS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(11):924-933.

15. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):I-LXII.

16. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke. *Eur Stroke J*. 2019;4(1):6-12.

17. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-1731.

18. Hill MD, Goyal M, Menon BK, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10227):878-887.

19. Martins SO, Mont'Alverne F, Rebello LC, et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil (RESILIENT). *N Engl J Med*. 2020;382(24):2316-2326.

20. Boutitie F, Philippeau F, Thomalla G, et al. Intravenous thrombolysis in unknown-onset stroke: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2021;397(10270):199-207.

BÖLÜM 29

Acil Serviste Kardiyak Arrest ve Post-Resüsitasyon Yönetimi: Güncel Kılavuzlar Işığında E-CPR, Hedefe Yönelik Sıcaklık Yönetimi ve Nöroprognostikasyon

Büşra İhtiyar[1]

1. Giriş ve Epidemiyoloji

[1] Uzm. Dr., Beykoz Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, ORCID: 0000-0003-2830-9782

Hastane dışı kardiyak arrest (HDKA) ve hastane içi kardiyak arrest (HİKA), acil tıp pratiğinde zaman baskısının en yüksek olduğu, morbidite ve mortalitesi dramatik klinik tablolardır. Dünya genelinde her yıl yüz binlerce birey kardiyak arrest nedeniyle kaybedilmekte; spontan dolaşımın geri dönüşü (ROSC) sağlansa dahi hastaların önemli bir bölümü post-kardiyak arrest sendromu (PKAS) ve anoksik beyin hasarı nedeniyle yoğun bakım süreçlerinde hayatını yitirmektedir.

Son dönemde yayımlanan güncel Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) ve Avrupa Resüsitasyon Konseyi (ERC) kılavuzları; resüsitasyonu sadece göğüs basısı ve defibrilasyondan ibaret bir süreç olarak değil, hastane öncesinden başlayarak acil serviste ileri ekstrakorporeal yaşam desteğini (E-CPR) ve yoğun bakımda çok modlu nöroprognostikasyonu kapsayan kesintisiz bir "sağkalım zinciri" olarak tanımlamaktadır. Bu bölümün amacı; acil tıp uzmanı bakış açısıyla yüksek kaliteli kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) dinamiklerini, E-CPR aday seçim kriterlerini, ROSC sonrası fizyolojik hedefleri, hedefe yönelik sıcaklık yönetimindeki (TTM) güncel evrimi ve çok modlu nöroprognostikasyon ilkelerini kanıta dayalı veriler eşliğinde sunmaktır.

2. Yüksek Kaliteli KPR ve İntra-Arrest İzlem Parametreleri

Kardiyak arrest yönetiminde temel kural, yüksek kaliteli göğüs basısının kesintisiz sürdürülmesidir. Kompresyon fraksiyonunun (chest compression fraction - CCF) en az %60, ideal olarak %80'in üzerinde tutulması sağkalımın temel belirleyicisidir.

- **Bası Derinliği ve Hızı:** Yetişkinlerde sternum en az 5 cm (ancak 6 cm'yi aşmayacak şekilde) çöktürülmeli; hız dakikada 100–120 bası aralığında tutulmalıdır. Her basıdan sonra göğüs kafesinin tam geri gevşemesine (recoil) izin verilmeli, rezidüel toraks basısından kaçınılmalıdır.
- **End-Tidal Karbondioksit ($EtCO_2$) Takibi:** Kapnografi, acil serviste resüsitasyon kalitesini izlemede altın standarttır. $\mathrm{EtCO_2}$ değerinin sürekli < 10 mmHg seyretmesi yetersiz bası kalitesini veya düşük sağkalım olasılığını gösterirken; değerin aniden $\geq 35-40$ mmHg seviyelerine fırlaması, nabız kontrolü yapmadan önce ROSC geliştiğinin en erken ve güvenilir göstergesidir.
- **Resüsitatif Ultrasonografi (Point-of-Care Ultrasound- POCUS):** Ritim kontrolü sırasında nabızsız elektriksel aktivite (NEA) olgularında kardiyak kontraktilitenin değerlendirilmesi ("gerçek" vs "psödo" NEA ayrımı) ve geri döndürülebilir nedenlerin (4H-4T: hipovolemi, tansiyon pnömotoraks, kardiyak tamponad, masif pulmoner emboli) saptanmasında 10 saniyeyi aşmayacak aralıklarla uygulanmalıdır.

3. Ekstrakorporeal Kardiyopulmoner Resüsitasyon (E-CPR)

Konvansiyonel KPR uygulamalarına yanıt vermeyen refrakter kardiyak arrest olgularında veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (VA-ECMO) sistemlerinin acil serviste devreye sokulması "E-CPR" olarak tanımlanır. ARREST ve PRAGUE OHCA gibi randomize klinik çalışmalar; seçilmiş, şahitli arrest gelişen ve yüksek kaliteli göğüs basısı alan hasta popülasyonunda erken E-CPR stratejisinin nörolojik olarak sağlam sağkalım oranlarını belirgin şekilde artırdığını ortaya koymuştur.

E-CPR uygulamalarında klinik başarının anahtarı, arrest anından kanülasyona ve ECMO akımının başlatılmasına kadar geçen toplam sürenin (low-flow süresi) ideal olarak < 60 dakika ile sınırlandırılmasıdır.

Acil Serviste E-CPR Uygunluk Kriterleri:

- Yaş sınırının $< 65 - 70$ olması,
- Arrestin şahitli olması ve arrest anından ilk KPR'ye kadar geçen "no-flow" süresinin < 5 dakika olması,
- İlk ritmin ventriküler fibrilasyon (VF) veya nabızsız ventriküler taşikardi (pVT) olması,
- Başlangıç $EtCO_2$ değerinin > 10 mmHg olması,
- Bilinen ileri evre malignite, ağır demans veya terminal organ yetmezliğinin bulunmaması,
- Kanülasyon sürecinin arrest başlangıcından sonraki ilk 45–60 dakika içinde tamamlanabilmesi.

4. Post-Kardiyak Arrest Sendromu (PKAS) ve Erken Hemodinamik Hedefler

Spontan dolaşımın sağlanması resüsitasyonun bittiği değil, sekonder doku hasarının engellenmesi gereken kritik bir dönemin başladığı andır. PKAS; anoksik beyin hasarı, post-kardiyak arrest miyokardiyal disfonksiyonu, sistemik iskemi-reperfüzyon yanıtı ve altta yatan tetikleyici patolojinin birleşiminden oluşur.

- **Hemodinamik Stabilizasyon:** Hipotansiyon, serebral perfüzyon basıncını düşürerek sekonder iskemiyi derinleştirir. Ortalama arteriyel basınç (OAB) hedefi en az ≥ 65 mmHg olmalı; kronik hipertansiyonu olan, kardiyojenik şok tablosundaki veya serebral perfüzyon riski taşıyan seçilmiş olgularda klinik yanıta göre OAB hedefi bireyselleştirilerek $\geq 75 - 80$ mmHg seviyelerine titre edilmelidir. İnfüzyonda ilk seçenek vazopresör ajan Noradrenalindir; eşlik eden miyokardiyal disfonksiyonda Dobutamin eklenmelidir.

- **Ventilasyon ve Oksijenizasyon:** ROSC sonrası hasta stabil hale gelir gelmez FiO_2 derhal titre edilmeli ve hedef SpO_2 %92–98 (PaO_2 75–100 mmHg) bandında tutulmalıdır. Hipoksemiden kaçınıldığı gibi, serbest oksijen radikallerini artıran ve serebral vazokonstriksiyona yol açan aşırı hiperoksiden ($PaO_2 > 300$ mmHg) kesinlikle kaçınılmalıdır. Benzer şekilde serebral kan akımını azaltan hipokapniden ve kafa içi basıncı artıran derin hiperkapniden kaçınılarak normokapni ($PaCO_2$ 35–45 mmHg) hedeflenmelidir.
- **Acil Koroner Anjiyografi (KAG) Endikasyonu:** ROSC sonrası çekilen 12 derivasyonlu EKG'de ST segment elevasyonu (STEMI) izlenen tüm hastalar doğrudan kateter laboratuvarına alınmalıdır. Belirgin ST elevasyonu olmayan ancak kardiyojenik şok, elektriksel instabilite veya yüksek koroner oklüzyon şüphesi taşıyan komatöz olgularda da koroner patolojiler öncelikle dışlanmalıdır.

5. Hedefe Yönelik Sıcaklık Yönetimi (TTM): Hipotermiden Normotermiye Evrim

Post-kardiyak arrest döneminde hipertermi (vücut sıcaklığının $> 37.7\,^{\circ}C$ olması); serebral metabolik hızı, serbest oksijen radikali üretimini ve nöronal apoptozu artırarak nörolojik sonuçları doğrudan kötüleştirir.

TTM-2 ve BOX klinik çalışmaları sonrasında kılavuzlar TTM yaklaşımını güncellemiştir. Komatöz post-arrest hastalarında öncelikli amaç hiperterminin mutlak surette engellenmesidir. Güncel kılavuz önerileri doğrultusunda:

- 32–36°C aralığında hedefe yönelik kontrollü hipotermi ile vücut sıcaklığının $\leq 37.5\,^{\circ}C$ seviyesinde sıkı tutulduğu aktif normotermi stratejileri sağkalım ve fonksiyonel nörolojik sonuçlar açısından eşdeğer kabul edilmektedir.
- Komatöz kalan tüm erişkin kardiyak arrest hastalarında ateşin aktif olarak önlenmesi esastır.
- Sıcaklık takibi mesane, özofagus veya santral venöz kateter gibi sürekli merkezî (core) ısı sensörleri ile yürütülmelidir.

6. Çok Modlu (Multimodal) Nöroprognostikasyon İlkeleri

Komatöz kalan hastalarda nörolojik sonlanımı tek bir klinik parametreye dayanarak tahmin etmek hatalı kararlara yol açabilir. Güncel yaklaşım, birden fazla yöntemin bir arada değerlendirildiği çok modlu nöroprognostikasyon protokolüdür.

- **Zamanlama İlkesi (En Erken 72. Saat):** Sedatiflerin, nöromüsküler blokerlerin ve aktif sıcaklık yönetiminin etkileri kalkmadan nihai nörolojik prognoz kararı verilmemelidir. Klinik değerlendirme en

erken normotermiye ulaşıldıktan 72 saat sonra (ve sedatiflerin metabolize olduğu teyit edilerek) yapılmalıdır.

- **Klinik Muayene:** 72. saatte pupilla ışık refleksinin ve kornea refleksinin bilateral kalıcı kaybı veya miyoklonik durum (özellikle ilk 48 saatte başlayan status myoclonus) kötü prognoz göstergesidir.
- **Elektrofizyoloji (EEG ve SSEP):** EEG'de sürekli arka plan baskılanması, burst-supresyon paterni veya elektroserebral inaktivite kötü prognoza işaret eder. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerde (SSEP) bilateral N20 dalgasının kaybı, anoksik hasarın geri dönüşsüzlüğünü gösteren en spesifik elektrofizyolojik parametredir.
- **Biyobelirteçler:** Dolaşımdaki nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyinin ilk 48–72 saatte $> 60\ \mu$g/L seviyesine progresif yükselişi geniş nöronal nekrozu gösterir.
- **Nörogörüntüleme:** İlk 72 saatte çekilen Beyin BT'de gri-beyaz cevher ayrımının silinmesi (GWR < 1.10) ve difüzyon MRG'de yaygın kortikal difüzyon kısıtlaması kötü prognozu destekler.

7. Klinik Karar ve Yönetim Tabloları

Tablo 1: E-CPR Aday Seçiminde Karar Kriterleri

Klinik Parametre	Uygun / Tercih Edilen Aday	Göreceli / Kesin Dışlama Kriteri
Yaş	$< 65 - 70$ yaş	İleri yaş (> 75 yaş), frajilite
İlk Ritim	VF / pVT (Şoklanabilir Ritim)	Asistoli (Seçilmemiş olgular)
Arrest Tipi & No-Flow	Şahitli arrest, No-flow < 5 dakika	Şahitsiz arrest, bilinmeyen süre
KPR Süresi	Refrakter KPR ($15 - 45$ dakika arası)	> 60 dakikayı aşan konvansiyonel KPR
İntra-Arrest EtCO2	Sürekli > 10 mmHg	Resüsitasyona rağmen sürekli $<$ 10 mmHg
Komorbid Durum	Bağımsız yaşam, ek morbidite yok	Terminal kanser, ağır organ yetmezliği

Tablo 2: ROSC Sonrası Acil Kritik Bakım ve Fizyolojik Hedefler

Fizyolojik Parametre	Hedef Aralık	Klinik Yaklaşım / Önerilen Tedavi
Ortalama Arteriyel Basınç	≥ 65 mmHg (Kritik olguda ≥ 75)	Noradrenalin infüzyonu, miyokardiyal şokta Dobutamin
Oksijenizasyon (SpO_2)	$\%92 - \%98$ (PaO_2: $75 - 100$ mmHg)	Erken FiO_2 titrasyonu, aşırı hiperoksiden kaçınma
Ventilasyon ($PaCO_2$)	$35 - 45$ mmHg (Normokapni)	Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon, serebral kan akımını koruma
Sıcaklık Yönetimi (TTM)	$32 - 36$°C veya $\leq$ 37.5°C	Ateşin kesin önlenmesi, hedefli soğutma ve ısı izlemi
Kan Glukozu	$140 - 180$ mg/dL	Hipoglisemiden kaçınma, IV insülin infüzyonu
Koroner Reperfüzyon	EKG'de STEMI varsa derhal KAG	Acil Perkütan Koroner Girişim (PKG) aktivasyonu

8. Sonuç ve Klinik Öneriler

1. **Yüksek Kaliteli Bası Önceliklidir:** İleri resüsitasyon teknolojileri kaliteli göğüs basısının ve erken defibrilasyonun alternatifi değildir; kesintisiz kompresyon ve kapnografi takibi esastır.
2. **E-CPR Zaman Kaybetmeden Organize Edilmelidir:** Refrakter VF/pVT olgularında E-CPR bir kurtarma köprüsüdür; uygun adaylarda kanülasyon süreci resüsitasyonun ilk 30–45. dakikaları içinde planlanmalı ve toplam arrest süresi 60 dakikayı aşmamalıdır.
3. **Hiperoksiden Kaçınılmalıdır:** ROSC sonrası hasta stabil hale gelir gelmez yüksek konsantrasyonlu oksijen kesilmeli, SpO_2 %92–98 bandında titre edilmelidir.
4. **Hipertermi ile Mücadele Edilmelidir:** Komatöz hastada aktif sıcaklık yönetimi aksatılmamalı; hasta 32–36°C'ye soğutulmasa dahi ateşin (> 37.5 °C) önüne mutlak surette geçilmelidir.
5. **Erken Karamsarlıktan Kaçınılmalıdır:** Nöroprognostikasyon süreci sedatiflerin etkisi kalktıktan sonra, en erken 72. saatte ve çok modlu (klinik muayene, EEG, SSEP, nörogörüntüleme, NSE) olarak tamamlanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. 2025 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2025; DOI: 10.1161/CIR.0000000000001372.
2. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation*. 2021;161:220-269.
3. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1807-1816.
4. Belohlavek J, Smalcova J, Rob D, et al. Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial (PRAGUE OHCA). *JAMA*. 2022;327(8):737-747.
5. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest (TTM2). *N Engl J Med*. 2021;384(24):2283-2294.
6. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1816-1831.
7. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):S465-S482.
8. Soar J, Böttiger BW, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:115-151.
9. Jakkula P, Pettilä V, Skrifvars MB, et al. Targeting low-normal or high-normal mean arterial pressure after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial (COMACARE). *Intensive Care Med*. 2018;44(12):2091-2101.
10. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjayya V, et al. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021;67(3):221-228.

11. Cronberg T, Greer DM, Lilja G, et al. Brain injury after cardiac arrest: from prognostication of comatose patients to rehabilitation. *Lancet Neurol*. 2020;19(7):611-622.

12. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. *Resuscitation*. 2021;161:1-60.

13. Bartos JA, Grunau B, Carlson C, et al. Improved Survival With Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation Despite Progressive Metabolic Derangement Associated With Prolonged Resuscitation. *Circulation*. 2020;141(11):877-886.

14. Kjaergaard J, Møller JE, Schmidt H, et al. Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest (BOX Trial). *N Engl J Med*. 2022;387(16):1456-1466.

15. Schmidt H, Kjaergaard J, Møller JE, et al. Oxygen Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest (BOX Trial). *N Engl J Med*. 2022;387(16):1467-1476.

BÖLÜM 30

Meta-Analizde p-Değeri Birleştirme Yöntemleri: Klasik ve Alternatif Yaklaşımlar

Aydan Malçok Demirtaş [1]
Sevda Özel Yıldız[2]

GİRİŞ

Meta-analiz, aynı araştırma sorusunu ele alan bağımsız çalışmaların sonuçlarını tek bir istatistiksel çerçevede toplayarak ortak bir kanıt üretmektedir.

[1] İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-6885-0146
[2] İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı ORCID: 0000-0003-1357-6933

Bu birleştirme, birbirini tamamlayan iki ayrı yaklaşımla yürütülmektedir. Birincisinde, bağımsız çalışmalardan elde edilen etki büyüklükleri ortak bir ölçekte birleştirilmektedir; Cochran'ın (1954) öncü çalışmasına uzanan sabit etkili ve rastgele etkili modeller bu yaklaşımın standart araçları olup etkinin yalnızca varlığına değil, büyüklüğüne ve belirsizliğine de ilişkin bilgi üretmektedir (Borenstein, Hedges, Higgins ve Rothstein, 2009). İkincisinde ise çalışmaların p-değerleri doğrudan birleştirilmekte ve çalışmaların bütününde gerçek bir etkinin bulunup bulunmadığına ilişkin ortak bir H_0 sınanmaktadır.

İki yaklaşımın uygulama alanları örtüşmekte, ancak çakışmamaktadır. Etki büyüklüğü birleştirme, çalışmaların ortak bir etki ölçüsüne indirgenebildiği ve heterojenliğin ortalama bir etkiyi yorumlanabilir kılacak düzeyde kaldığı durumlarda tercih edilmektedir. Etki büyüklüğü birleştirme, bütün çalışmaların aynı etki ölçüsünü aynı ölçek üzerinde bildirmesini gerektirmektedir. Uygulamada bu koşul her zaman sağlanamamaktadır. Çalışmalar aynı kavramı farklı ölçüm araçlarıyla değerlendirmiş, farklı tasarımlarla yürütmüş ya da sonuçlarını etki büyüklüğü yerine yalnızca test istatistiği veya p-değeri olarak bildirmiş olabilir. Bu durumlarda çalışmaları ortak bir etki ölçeğine indirgemek mümkün olmamaktadır. Genomik, proteomik ve nörogörüntüleme çalışmalarında olduğu gibi binlerce hipotezin eş zamanlı sınandığı araştırmalarda ise çalışma düzeyinde paylaşılan tek ortak nicelik çoğu kez p-değerinin kendisi olmaktadır. Etki büyüklüğünün ortak bir ölçeğe indirgenemediği bu koşullarda yalnızca p-değeri birleştirme yöntemleri uygulanabilir.

p-değeri birleştirmenin kökeni bir asır öncesine, Tippett (1931), Fisher (1932) ve Stouffer, Suchman, DeVinney, Star ve Williams (1949) tarafından önerilen üç klasik yönteme uzanmaktadır. Bu üç yöntem bugün de literatürde en sık kullanılanlar arasında yer almakta, ancak hiçbiri her koşulda diğerlerinden üstün olmamaktadır. Birnbaum (1954), makul her birleştirme kuralının belirli bir alternatif hipotez sınıfına karşı en güçlü test olduğunu, dolayısıyla evrensel olarak üstün bir yöntemin bulunamayacağını göstermektedir. Bu sonuç, klasik üç yöntemin uygulamada karşılaşılan bütün durumları kapsadığı anlamına gelmemektedir. Gerçek etkinin çalışmalar arasında dağılışı, bu üç yöntemin örtük olarak varsaydığı biçimlerin dışına çıkabilmektedir. Yöntem seçimi bu nedenle keyfi bir tercih değil, etkinin kaç çalışmada ve hangi güçte bulunduğuna ilişkin örtük bir modelleme kararı niteliği taşımaktadır.

Son yirmi beş yılda, üç klasik yöntemin zayıf kaldığı senaryolara yanıt olarak bir dizi alternatif yöntem geliştirilmiştir. Bunların içinde, kesilmiş çarpım yöntemi (Truncated Product Method, TPM; Zaykin, Zhivotovsky, Westfall ve Weir, 2002) ve sıra kesilmiş çarpım yöntemi (Rank Truncated Product, RTP; Dudbridge ve Koeleman, 2003), yalnızca en bilgilendirici p-değerlerini hesaba katarak Fisher ile Tippett arasında bir köprü kurmaktadır. Yoon, Baik, Park ve Nam (2021) tarafından önerilen ordmeta yöntemi ise, sıra istatistiklerinin

marjinal dağılımlarından yararlanarak hangi sıranın en bilgilendirici olduğunu doğrudan veriden belirlemektedir. Cauchy birleştirme testi (Cauchy combination test, CCT; Liu ve Xie, 2020) ve harmonik ortalama p-değeri (harmonic mean p-value, HMP; Wilson, 2019) ise uç değerlere yüksek ağırlık veren dönüşümler aracılığıyla, p-değerleri arasında bağımlılık bulunduğunda dahi geçerliliğini büyük ölçüde koruyan birleşik testler sunmaktadır.

Bu bölümün üç amacı bulunmaktadır. Birincisi, üç klasik ve beş alternatif yöntemi ortak kuramsal çerçeve içinde tanıtmak ve her yöntemin test istatistiğini, H_0 hipotezi altındaki dağılımını ve güç profilini açık biçimde ortaya koymaktır. İkincisi, yöntemler arasındaki farkın nereden kaynaklandığını kavramsal olarak netleştirmektir. Üçüncüsü, bu farkın birbirine zıt sonuçlara yol açabileceğini, sağlık bilimlerinden alınmış iki gerçek meta-analiz veri setini kullanarak, sayısal olarak göstermektir.

Kuramsal Çerçeve

Notasyon ve Temel Varsayımlar

Aynı araştırma sorusunu ele alan k bağımsız çalışma bulunduğu varsayılsın. Her i çalışması için hipotez H_{0i} ve buna karşılık gelen tek yönlü p-değeri p_i olsun. Birleştirme yöntemlerinin sınadığı ortak H_0, çalışma düzeyindeki hipotezlerin tamamının aynı anda doğru olduğunu, H_1 ise bunlardan en az birinin yanlış olduğunu ifade etmektedir.

$$H_0 : H_{01} \cap H_{02} \cap \cdots \cap H_{0k} \quad , \quad H_1 : H_{11} \cup H_{12} \cup \cdots \cup H_{1k} \qquad (1)$$

Tüm yöntemler iki temel varsayıma dayanmaktadır. Birincisi, H_0 hipotezi altında her p-değerinin (0, 1) aralığında düzgün (uniform) dağılıma sahip olmasıdır. Bu koşul, testin sürekli bir test istatistiğine dayanmasını gerektirmektedir. Binom testinde olduğu gibi p-değerinin yalnızca sonlu sayıda farklı değer alabildiği testlerde koşul tam olarak sağlanmamakta ve p-değerleri H_0 hipotezi altında beklenenden büyük çıkma eğilimi göstermektedir. Bunun sonucunda birleşik testin gerçek Tip I hata oranı nominal düzeyin altında kalmakta ve güç kaybı ortaya çıkmaktadır. İkincisi, p-değerlerinin birbirinden bağımsız olmasıdır. Bu bölümde ele alınan yöntemlerden CCT (Cauchy birleştirme testi) ve HMP (harmonik ortalama p-değeri) dışındakiler bağımsızlık varsayımına doğrudan dayanmakta; söz konusu iki yöntem ise bağımlılık altında da geçerliliğini yaklaşık olarak korumaktadır.

Tek yönlülük kritik bir ayrıntı olarak öne çıkmaktadır. Çift yönlü p-değerleri birleştirildiğinde, birbirine zıt yönde etki bildiren çalışmalar aynı yönde kanıt sunan çalışmalarla aynı biçimde işlem görmekte ve bu durum sahte bir birleşik anlamlılığa yol açabilmektedir. Bu nedenle birleştirme öncesinde tüm p-değerleri, ilgi duyulan tek bir yöne göre yeniden hesaplanmalıdır. Sıralanmış p-değerleri $p_{(1)} \leq p_{(2)} \leq \cdots \leq p_{(k)}$ biçiminde gösterilecektir.

Etki Büyüklüğü Birleştirme ile p-Değeri Birleştirmenin Karşılaştırılması

İki yaklaşım farklı sorulara yanıt vermekte ve birbirinin yerine geçmemektedir. Etki büyüklüğü birleştirme, ortak bir etki parametresini kestirmekte ve bu kestirimin belirsizliğini raporlamaktadır; klinik karar verme için gerekli olan da budur. p-değeri birleştirme ise yalnızca "çalışmaların bütününde herhangi bir etki var mı?" sorusunu yanıtlamaktadır. Etkinin ne kadar büyük olduğu, hangi yönde olduğu ve klinik olarak anlamlı olup olmadığı hakkında bilgi vermemektedir. Birleşik bir p-değerinin çok küçük olması, etkinin güçlü olduğu anlamına gelmemekte, yalnızca gözlenen p-değeri örüntüsünün rastlantıyla açıklanmasının güç olduğunu göstermektedir.

Buna karşılık p-değeri birleştirmenin iki belirgin üstünlüğü bulunmaktadır. Birincisi, meta-analize katılan çalışmalarda ortak bir etki büyüklüğü hesaplanamadığında dahi uygulanabilir olmasıdır. İkincisi, heterojenliğin çok yüksek olduğu ve ortalama bir etkinin yorumlanabilir olmadığı durumlarda, "en az bir çalışmada gerçek bir etki var mı?" sorusunun kendi başına anlamlı bir soru hâline gelmesidir. Bu nedenle p-değeri birleştirme, etki büyüklüğü birleştirmenin bir alt basamağı ya da onun yokluğunda başvurulan bir çare değil, aynı kanıt kümesine farklı bir soruyla yaklaşan bir sentez aracı olarak değerlendirilmektedir.

Alternatif Hipotezin Yapısı

Yöntemler arasındaki güç farklarını, alternatif hipotez altında gerçek etki taşıyan çalışmaların sayısı belirlemektedir. Bu sayının büyük olduğu durumlarda etki çalışmaların çoğuna yayılmakta, ancak çalışmaların örneklem büyüklükleri etkiyi tek başına ortaya koyacak düzeyde olmadığı için hiçbiri anlamlılığa ulaşamamakta; buna karşılık p-değerlerinin neredeyse tamamı aynı yönü göstermektedir. Bu sayının küçük olduğu durumlarda ise etki yalnızca bir ya da birkaç çalışmada bulunmakta, söz konusu çalışmaların örneklem büyüklüğü etkiyi tek başına anlamlı kılacak düzeyde olmakta, geri kalan çalışmaların p-değerleri ise H_0 ile uyumlu kalmaktadır.

Klasik Yöntemler

Fisher'ın Ki-Kare Yöntemi

Fisher (1932) yöntemi p-değerlerinin negatif logaritmalarını toplamaktadır. H_0 hipotezi altında bir p-değerinin negatif logaritması, ortalaması 1 olan üstel dağılıma sahiptir; bu değerin iki katı 2 serbestlik dereceli ki-kare dağılımına sahip olduğu için, bağımsız çalışmalarda bu terimlerin toplamı da ki-kare dağılımına sahip olmaktadır.

$$T_F = -2 \sum_{i=1}^{k} ln_{p_i} \quad (2)$$

Burada p_i i. çalışmadan elde edilen p-değerini, k birleştirilen çalışma sayısını, X^2 ise test istatistiğini göstermektedir. İstatistik, H_0 hipotezi altında $2k$ serbestlik dereceli ki-kare dağılımına sahiptir.

Birleşik p-değeri aşağıdaki biçimde hesaplanmaktadır:

$$p_F = Pr\left(\chi^2_{2k} \geq T_F\right) \quad (3)$$

Burada $p_{(F)}$ Fisher yönteminin verdiği birleşik p-değerini, F ise $2k$ serbestlik dereceli ki-kare dağılımının birikimli dağılım fonksiyonunu göstermektedir. İfade, H_0 hipotezi altında test istatistiğinin gözlenen değerden büyük olma olasılığına karşılık gelmektedir.

Fisher yöntemi çalışmaların tümüne eşit ağırlık vermektedir; toplamda her çalışma aynı katsayıyla yer almakta, çalışmanın büyüklüğü ya da niteliği hesaba katılmamaktadır. Ancak eşit ağırlık, eşit katkı anlamına gelmemektedir. Bir çalışmanın toplama kattığı miktar $-2 \ln p_i$'dir ve bu miktar p-değeri küçüldükçe sınırsız biçimde büyümekte, p-değeri büyüdükçe ise hızla sıfıra yaklaşmaktadır. Sayısal olarak, p = 0,01 olan bir çalışma toplama 9,21 katmaktadır; p = 0,0001 olan bir çalışma ise bunun tam iki katını, 18,42'yi katmaktadır. Buna karşılık p = 0,90 ile p = 0,99 arasındaki tüm fark yalnızca 0,19 düzeyinde kalmaktadır.

Bu asimetrinin iki sonucu bulunmaktadır. Birincisi, yöntemin tek bir güçlü sonuca karşı çok duyarlı olmasıdır. On beş çalışmalı bir birleştirmede H_0 hipotezi altında beklenen toplam değer 30 iken, $p = 10^{-6}$ veren tek bir çalışma toplama tek başına 27,6 değer katmaktadır. İkincisi ve daha az fark edileni ise, ters yönde sonuç bildiren çalışmaların hesaba katılmamasıdır. Tek yönlü p-değeri 1'e yakın olan bir çalışma, sınanan yönün tam tersine işaret etmekte ve sezgisel olarak böyle bir çalışmanın birleşik sonucu zayıflatması beklenmektedir. Oysa toplama katkısı p = 0,99 için 0,02, p = 0,9997 için 0,0006 düzeyinde kalmakta ve bu değer, hiçbir bilgi taşımayan bir çalışmanın (p= 0,50) katkısı olan 1,39'un bile çok altında bulunmaktadır. Katkı sıfırın altına inemediği için Fisher yöntemi, kendisiyle çelişen bir çalışma ile hiçbir şey söylemeyen bir çalışmayı birbirinden ayırt edememektedir.

Stouffer'ın Z-Skor Yöntemi

Stouffer ve arkadaşları (1949) tarafından önerilen yöntem, her p-değerini standart normal dağılımın ters birikimli dağılım fonksiyonu aracılığıyla bir z-skoruna dönüştürmekte ve bu skorları toplamaktadır.

$$Z_S = \frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{i=1}^{k} z_i, \quad z_i = \Phi^{-1}(1 - p_i) \quad (4)$$

Burada p_i i. çalışmadan elde edilen p-değerini, k birleştirilen çalışma sayısını, Φ^{-1} standart normal dağılımın ters birikimli dağılım fonksiyonunu, Z_S ise test

istatistiğini göstermektedir. Paydadaki $\sqrt{k}$ terimi, toplamın varyansını bire eşitleyerek istatistiği standart normal ölçeğe taşımaktadır.

H_0 hipotezi altında Z_S standart normal dağılıma sahiptir. Yöntem çalışmaların ağırlıklandırılmasına doğal biçimde izin vermekte, ağırlıklı biçim Liptak (1958) tarafından geliştirildiği için literatürde Stouffer–Liptak yöntemi olarak da anılmaktadır.

$$Z_w = \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i * z_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^{k} w_i^2}} \quad (5)$$

Burada w_i, i. çalışmaya verilen ağırlığı, Z_w ise ağırlıklı test istatistiğini göstermektedir. Paydadaki terim, ağırlıklı toplamın standart sapmasına karşılık gelmekte ve istatistik bu sayede H_0 hipotezi altında yine standart normal dağılıma sahip olmaktadır. Bütün ağırlıklar birbirine eşit alındığında ifade denklem (4)'e indirgenmektedir.

Ağırlıklar Whitlock'un (2005) önerisi doğrultusunda örneklem büyüklüğünün karekökü olarak seçilmektedir. Whitlock, bu ağırlıklarla hesaplanan ağırlıklı Z yönteminin Fisher yöntemine kıyasla hem daha yüksek güç hem de daha yüksek kesinlik sağladığını göstermektedir. Ağırlıklı Z yönteminin bu üstünlüğü, özellikle çalışmaların örneklem büyüklükleri birbirinden belirgin biçimde farklı olduğunda ortaya çıkmaktadır. Çalışmalara eşit ağırlık verildiğinde elli hastalık bir çalışma ile beş yüz hastalık bir çalışma birleşik sonuca aynı düzeyde katkı yapmakta, örneklem büyüklüğündeki fark göz ardı edilmektedir.

Yöntemin Fisher yönteminden en önemli farkı, etkinin yönünü korumasıdır. Dönüşüm sonucunda elde edilen z-skoru, çalışmanın sonucu sınanan yönde ise pozitif, ters yönde ise negatif değer almaktadır. Fisher yönteminde toplama giren terim ise p-değerinin negatif logaritması olduğu için her koşulda pozitif kalmakta ve yön bilgisi taşımamaktadır.

Yönün korunması, ters işaretli terimlerin toplamda birbirini götürmesi anlamına gelmektedir. Çalışmaların tamamı aynı yönü gösterdiğinde kanıt tek yönde birikmekte ve toplam hızla büyümektedir, bu durum Stouffer yöntemi için bir üstünlüktür. Buna karşılık çalışmaların bir bölümü ters yönde sonuç bildirdiğinde, bu çalışmaların negatif katkısı beklenen yöndeki çalışmaların katkısını dengelemekte ve birleşik p-değeri, veride tek başına anlamlı bir çalışma bulunmasına karşın 1'e yakın çıkabilmektedir. Bu durumda yöntem, kanıtın varlığını değil yalnızca kanıtın tek bir yönde tutarlı olup olmadığını sınamaktadır.

Tippett'in Minimum p Yöntemi

Tippett (1931) yöntemi, kanıtın tamamını tek bir sayıya, en küçük p-değerine indirgemektedir. H_0 hipotezi altında p-değerleri (0, 1) aralığında düzgün dağılıma sahip olduğu için, hepsinin gözlenen en küçük değerden büyük çıkma olasılığı $(1 - p_{(1)})^k$ biçiminde yazılmaktadır. Birleşik p-değeri de bunun tümleyeni olarak elde edilmektedir.

$$p_T = 1 - \left(1 - p_{(1)}\right)^k \quad (6)$$

Burada $p_{(1)}$ sıralanmış p-değerleri arasında en küçük olanı, k birleştirilen çalışma sayısını, p_T ise Tippett yönteminin verdiği birleşik p-değerini göstermektedir. İfade, H_0 hipotezi altında k bağımsız p-değerinden en az birinin gözlenen en küçük değer kadar ya da daha küçük olma olasılığına karşılık gelmektedir. Çalışma sayısı arttıkça aynı $p_{(1)}$ değeri daha az çarpıcı sayılmakta, düzeltme de bu yolla yapılmaktadır.

Bu eşitlik, $p_{(1)}$ değerleri sıfıra yakınken $k \times p_{(1)}$ çarpımına, Bonferroni düzeltmesine yakınsamaktadır. Yöntem, tek bir çalışmanın çarpıcı biçimde güçlü kanıt sunduğu durumlarda oldukça güçlü sonuç vermektedir. Buna karşılık hiçbir çalışmanın tek başına çarpıcı olmadığı, ancak birçoğunun aynı yönde zayıf kanıt taşıdığı durumlarda kanıtın büyük bölümünü göz ardı ettiği için belirgin biçimde zayıf kalmaktadır. Wilkinson (1951), yöntemin *r*. en küçük p-değerine genelleştirilmiş biçimini önermektedir. Simes (1986) tarafından önerilen ve tüm sıra istatistiklerini bir arada değerlendiren yöntem de bu ailenin yakın akrabası olarak görülebilmektedir.

Klasik Yöntemlerin Karşılaştırmalı Değerlendirmesi

Üç klasik yöntem arasında sabit bir üstünlük sıralaması bulunmamaktadır. Loughin (2004), kapsamlı bir benzetim çalışmasında hangi yöntemin en güçlü olduğunun, etkinin kaç çalışmaya yayıldığına göre değiştiğini göstermektedir. Etki, çalışmaların tamamına yayıldığında Stouffer, az sayıda çalışmada toplandığında Tippett, ikisi arasındaki durumlarda ise Fisher öne çıkmaktadır. Heard ve Rubin-Delanchy (2018) aynı gözlemi resmî bir zemine oturtmaktadır. Her birleştirme yöntemi alternatif hipotezin belirli bir biçimini örtük olarak varsaymakta ve yalnızca o varsayıma uyan senaryolarda en güçlü test olmaktadır. Yöntem seçmek, bu nedenle, etkinin nasıl dağıldığına ilişkin bir varsayımı seçmek anlamına gelmektedir.

Etkilerin yönü de ayrı bir rol oynamaktadır. Stouffer yöntemi etkinin yönünü hesaba kattığı için, gerçek etkilerin büyük bölümü aynı işareti taşıdığında Fisher Yöntemine kıyasla üstünlük sağlamaktadır. Dolayısıyla yöntem seçimini yalnızca kaç çalışmanın etki taşıdığı değil, bu etkilerin ortak bir yönde olup olmadığı da etkilemektedir.

Alternatif Yöntemler

Bu başlıkta ele alınan beş yöntem üç aileye ayrılmaktadır. TPM ve RTP yöntemleri kesme (truncation) temelli olup p-değerlerinin yalnızca bir bölümünü hesaba katmaktadır. Sıra istatistiklerinin ortak dağılımına dayanmakta olan ordmeta yöntemi ise hangi bölümün hesaba katılacağını araştırmacıdan değil, veriden elde etmektedir. CCT ve HMP yöntemleri ise uç değerlere yüksek ağırlık veren dönüşümler kullanmakta ve tıpkı Tippett testi gibi etkinin az sayıda çalışmada toplandığı durumlarda güçlü sonuç vermektedir. Bu iki yöntemin ek bir özelliği, p-değerleri arasında bağımlılık bulunduğunda da geçerliliklerini korumalarıdır.

CCT ve HMP yöntemleri birbirinden bağımsız değil, ortak çatılar altında da okunabilmektedir. Vovk ve Wang (2020), CCT ve HMP yöntemlerini p-değerlerinin genelleştirilmiş ortalamaları çerçevesinde birleştiren bir kuramsal zemin sunmaktadır. Zhang ve Wu (2023) ise Fisher türü istatistikleri genelleştirilmiş Fisher (GFisher) ailesi altında toplayarak, buradaki yöntemlerin çoğunun tek bir parametrik aile içinde konumlandırılabileceğini göstermektedir.

Kesilmiş Çarpım Yöntemi (TPM)

Fisher yöntemi, tüm çalışmaları toplama dâhil etmektedir. H_0 hipotezi ile uyumlu bir çalışmanın toplama katkısı ortalama 2 birim düzeyinde kalmakta, ancak bu katkı sabit olmayıp rastlantısal biçimde değişmektedir. Çalışma sayısı arttıkça toplamda biriken rastlantısal değişkenlik de büyümekte ve yeterince etkisiz çalışma($p>0,05$) bulunduğunda bu değişkenlik, anlamlı sonuç veren birkaç çalışmanın katkısını gizlemektedir. Zaykin ve arkadaşları (2002) bu nedenle çarpıma yalnızca önceden belirlenmiş bir τ eşiğinin altında kalan p-değerlerinin katılmasını önermektedir.

$$W_\tau = \prod_{i=1}^{k} p_i^{I(p_i \le \tau)} \tag{7}$$

Burada $I(\cdot)$ gösterge fonksiyonudur; eşiğin üzerindeki p-değerleri çarpıma 1 katkısıyla girmekte, bir başka deyişle hiç dikkate alınmamaktadır. Yöntemin H_0 hipotezi altındaki dağılımı, eşiği aşan p-değeri sayısının binom dağılıma sahip olmasından yararlanılarak doğrudan bir formülle elde edilmektedir (Zaykin ve ark., 2002).

Eşik seçimi yöntemin davranışını belirlemektedir. $\tau = 1$ alındığında yöntem Fisher testine; τ değeri en küçük p değerine ($p_{(\min)}$ düzeyine) yaklaştırıldığında ise Tippett testine yaklaşmaktadır. Uygulamada $\tau = 0,05$ ve 0,10 yaygın olarak kullanılmaktadır. Burada kritik nokta, eşiğin verilere bakılmadan önce belirlenmesi gerektiğidir; en uygun sonucu veren eşiğin sonradan seçilmesi Tip I hatasını öngörülemeyecek biçimde artırmaktadır (Zaykin, Zhivotovsky, Czika, Shao ve Wolfinger, 2007).

Sıra Kesilmiş Çarpım Yöntemi (RTP)

Dudbridge ve Koeleman (2003), kesme eşiğinin bir p-değeri olarak değil, bir sıra numarası olarak tanımlanmasını önermektedir. Yöntemin test istatistiği, sıralanmış p-değerlerinin en küçük K tanesinin birbiriyle çarpılmasıyla elde edilmektedir.

$$W_K = \prod_{i=1}^{K} p_{(i)} \quad (8)$$

Bu yöntemin TPM'ye göre üstünlüğü, çarpıma katılan terim sayısının sabit olmasıdır. TPM'de bu sayı veriye bağlı olarak değişmekte, RTP'de ise her zaman K tane olarak kalmaktadır.

H_0 hipotezi altındaki dağılım, K. sıra istatistiğine koşullandırılarak elde edilmektedir. Bu sıra istatistiği sabit tutulduğunda, ondan küçük $K-1$ adet p-değerinin çarpımı bağımsız düzgün değişkenlerin çarpımına indirgenmekte ve aranan olasılık doğrudan bir formülle yazılabilmektedir. Bu koşullu olasılığın K. sıra istatistiğinin kendi dağılımı üzerinden hesaplanmasıyla birleşik p-değeri tek katlı bir integrale indirgenmektedir (Dudbridge ve Koeleman, 2003).

K değeri de veriler görülmeden önce belirlenmelidir. Seçim, gerçek etkiyi taşıması beklenen çalışma sayısına ilişkin öngörüye dayanmaktadır. K gereğinden küçük alındığında, sonraki sıralarda yer alan kanıt çarpıma hiç katılmamakta, gereğinden büyük alındığında ise etki taşımayan p-değerleri çarpıma girerek kanıtı seyreltmektedir. Her iki durumda da kaybedilen testin gücü olmaktadır. K veriler görülmeden belirlendiği sürece Tip I hata oranı korunmaktadır.

K'nın uç değerleri klasik yöntemlere karşılık gelmektedir. K = 1 alındığında yöntem Tippett testine, K = k alındığında ise bütün p-değerleri çarpıma katıldığı için Fisher testine indirgenmektedir. Bu anlamda RTP, klasik yöntemlerin örtük olarak yaptığı seçimi açık bir sayıya dönüştürmektedir.

Bu öngörünün yapılabilirliği araştırma alanına göre değişmektedir. Yöntem, genetik ilişkilendirme çalışmaları için geliştirilmiştir. Bu çalışmalarda tek bir gen üzerindeki yüzlerce varyant aynı anda sınanmakta ve bunların yalnızca birkaçının hastalıkla ilişkili olması beklenmektedir. Beklenen ilişkili varyant sayısı, genin yapısı ve önceki tarama çalışmalarının bulguları üzerinden kabaca kestirilebildiği için K değeri bu bilgiye dayandırılabilmektedir. Klinik meta-analizlerde ise benzer bir dayanak bulunmamaktadır. Birleştirilen çalışmaların tamamı aynı tedaviyi ya da aynı maruziyeti ele almakta, aralarındaki farklılık hasta özellikleri, doz ve izlem süresi gibi etkenlerden kaynaklanmaktadır. Bu etkenlerin kaç çalışmada gerçek bir etki oluşturduğu önceden bilinememektedir. K bu nedenle çoğu kez araştırmacının kendi tercihiyle belirlenmekte ve birleşik sonuç bu tercihe belirgin biçimde bağlı kalmaktadır. Tablo 5 bu bağımlılığın büyüklüğünü göstermektedir.

Sıra İstatistiklerine Dayalı Uyarlamalı Yöntem (ordmeta)

TPM ve RTP yöntemlerinde, eşiğin ya da sıra sayısının araştırmacı tarafından önceden belirlenmesi zorunludur. Yoon ve arkadaşları (2021), hangi sıranın kullanılacağının araştırmacı tarafından değil, doğrudan veriden belirlendiği bir yöntem önermektedir. Yöntemde p-değerleri küçükten büyüğe sıralanmakta ve her sıra kendi marjinal olasılığına dönüştürülmektedir. H_0 hipotezi altında i. sıradaki p-değeri Beta(i, k − i + 1) dağılımına sahip olduğu için bu dönüşüm

$$q_i = F_{Beta(i,k-i+1)}\left(p_{(i)}\right), \quad Q = min_{1 \le i \le k}\, q_i \tag{9}$$

şeklinde yazılmaktadır. Burada $p_{(i)}$ küçükten büyüğe sıralanmış p-değerleri arasında i. sırada yer alan değeri, k birleştirilen çalışma sayısını, I ise Beta dağılımının birikimli dağılım fonksiyonunu göstermektedir. Elde edilen q_i değeri, i. sıradaki p-değerinin H_0 hipotezi altında gözlenen değer kadar ya da daha küçük olma olasılığına karşılık gelmektedir. Küçük bir q_i değeri, o sıradaki p-değerinin H_0 hipotezi altında beklenenden daha aşırı olduğu anlamına gelmektedir.

Test istatistiği bu marjinal p-değerlerinin en küçüğü olarak tanımlanmaktadır. Yalnızca en küçük p-değerine bakan Tippett testinden farkı, hangi sıranın en güçlü kanıtı taşıdığını veriden belirlemesidir. Kanıtın tek bir çalışmada değil de, örneğin en küçük yedi p-değerinin tamamında biriktiği durumlarda Tippett testi yalnızca en küçük değeri dikkate aldığı için bu birikimi hesaba katamamakta, ordmeta ise ilgili sırayı belirleyerek kanıtın tamamını değerlendirmeye dâhil etmektedir.

Ancak bu sıranın veriden belirlenmesi, bir çoklu karşılaştırma sorununu ortaya çıkarmaktadır. Yöntem bütün sıraları tarayıp içlerinden en anlamlısını seçtiği için, H_0 hipotezi doğru olsa bile en küçük marjinal p-değeri olduğundan daha çarpıcı görünmekte ve doğrudan bir p-değeri olarak kullanılamamaktadır. Yoon ve arkadaşları (2021) gerekli düzeltmeyi sıra istatistiklerinin ortak dağılımı üzerinden tam olarak yapmakta, dolayısıyla yöntem geçerliliğini korumaktadır.

Yöntemin uygulamadaki en güçlü yanı, gerçek etkinin çalışmaların yalnızca bir bölümünde bulunduğu durumlara dayanıklı olmasıdır. En anlamlı sıradan sonra gelen büyük p-değerleri sonuca katkı yapmadığı için, etki taşımayan çalışmaların sayısı arttıkça ortaya çıkan güç kaybı sınırlı kalmaktadır. Buna karşılık sıranın veriden belirlenmesi bir güç kaybı getirmektedir; kanıtın hangi sırada toplandığı önceden biliniyorsa, doğrudan o sırayı hedefleyen bir yöntem daha yüksek güç sağlamaktadır. Ancak uygulamada gerçek etkinin kaç çalışmada bulunduğu ve kanıtın hangi sırada yoğunlaştığı çoğu kez bilinmemekte, ordmeta yönteminin üstünlüğü de tam olarak bu durumda ortaya çıkmaktadır.

Cauchy Birleştirme Testi (CCT)

Liu ve Xie (2020), her p-değerinin standart Cauchy dağılımına dönüştürülerek toplanmasını önermektedir.

$$T_{CCT} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^{k} tan\left((0{,}5 - p_i)\,\pi\right) \quad (10)$$

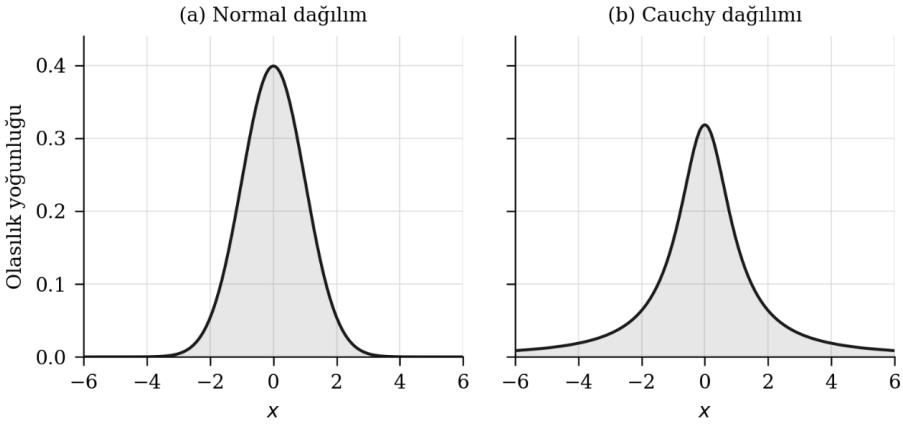
Burada p_i i. çalışmadan elde edilen p-değerini, k birleştirilen çalışma sayısını, T test istatistiğini, π ise standart Cauchy dağılımının yoğunluk ve birikimli dağılım fonksiyonlarında yer alan sabiti göstermektedir. Tanjant dönüşümü, (0, 1) aralığındaki bir p-değerini sayı ekseni üzerine taşımaktadır. Sıfıra yakın bir p-değeri büyük pozitif bir terime, 0,5 değeri sıfıra, bire yakın bir p-değeri ise büyük negatif bir terime dönüşmektedir. Böylece güçlü kanıt taşıyan çalışmalar toplamı yukarı çekmekte, kanıt taşımayan çalışmalar ise toplamı sınırlı ölçüde aşağı çekmektedir.

Cauchy dağılımının kararlılık özelliği gereği, bağımsız standart Cauchy değişkenlerinin ortalaması yine standart Cauchy dağılımına sahiptir ve birleşik p-değeri aşağıdaki biçimde yazılmaktadır.

$$p_{CCT} = \frac{1}{2} - \frac{1}{\pi} arctan(T_{CCT}) \quad (11)$$

Bu ifade, standart Cauchy dağılımının T değerinden büyük değer alma olasılığına karşılık gelmektedir. Arktanjant fonksiyonu, tanjant dönüşümünün tersi olduğu için istatistiği yeniden (0, 1) aralığına taşımakta ve elde edilen değer doğrudan bir p-değeri olarak yorumlanabilmektedir. Büyük bir T değeri küçük bir $p_{(CCT)}$ değerine karşılık gelmekte, H_0 hipotezine karşı kanıt da bu yolla ölçülmektedir.

Yöntemin ayırt edici özelliği, Cauchy dağılımının kuyruk davranışıdır. Bu dağılımda uç değerlerin olasılığı, normal dağılıma kıyasla çok daha yavaş azalmaktadır; bu özelliğe sahip dağılımlar ağır kuyruklu olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1). Ağır kuyruklu ve birbirinden bağımsız değişkenlerin toplamı, uç bölgede toplamı oluşturan terimlerin en büyüğü tarafından belirlenmektedir. CCT'de bu terim, en küçük p-değerinden gelen terimdir. Bu nedenle CCT yönteminin kuyruk yaklaşımı, bileşenler arasındaki bağımlılık yapısından büyük ölçüde etkilenmemektedir. Liu ve Xie (2020), test istatistiklerinin ikişerli olarak iki değişkenli normal dağılıma sahip olduğu durumlarda, korelasyonun büyüklüğünden bağımsız olarak yaklaşımın geçerliliğini koruduğunu göstermektedir. Bu özellik, meta-analizde çalışmaların örtüşen örneklemler kullandığı ya da aynı veri kaynağından türetildiği durumlar için önemli bir üstünlük sağlamaktadır.



Şekil 1. Standart normal ve standart Cauchy dağılımlarının olasılık yoğunluk fonksiyonları

Not. *Not.* (a) panelinde standart normal dağılım, (b) panelinde standart Cauchy dağılımı yer almaktadır. Her iki panelde de eksen ölçekleri aynıdır. Cauchy dağılımı merkezde daha basık, kuyruklarda ise belirgin biçimde daha kalın olmaktadır. $x = 4$ noktasında yoğunluk, normal dağılımdakinin yaklaşık 140 katı düzeyindedir. Kaynak: Yazarlar tarafından oluşturulmuştur.

Öte yandan aynı kuyruk özelliği, yöntemi davranış bakımından Tippett testine yaklaştırmaktadır. Çok küçük tek bir p-değeri toplamı belirlemekte ve p_{CCT} değeri yaklaşık olarak $k \times p_{(1)}$ çarpımına eşit çıkmaktadır. Bu nedenle, gerçek etkinin çalışmaların büyük bölümünde bulunduğu ancak her birinde tek başına anlamlılığa ulaşamayacak kadar küçük kaldığı durumlarda CCT yönteminin istatistiksel gücü düşük kalmaktadır.

Harmonik Ortalama p-Değeri (HMP)

Wilson (2019) tarafından önerilen yöntem, p-değerlerinin harmonik ortalamasını test istatistiği olarak kullanmaktadır. Yöntem çalışmaların ağırlıklandırılmasına izin vermekte, ağırlıkların tümü eşit alındığında ise ifade doğrudan harmonik ortalamaya indirgenmektedir.

$$\bar{p} = \frac{k}{\sum_{i=1}^{k} \frac{1}{p_i}} \tag{12}$$

Burada p_i i. çalışmadan elde edilen p-değerini, w_i bu çalışmaya verilen ağırlığı, k birleştirilen çalışma sayısını, $\mathring{p}$ ise ağırlıklı harmonik ortalama p-değerini göstermektedir. Ağırlıklar toplamı bire eşit olacak biçimde ölçeklendirilmekte, eşit ağırlık durumunda her biri $1/k$ değerini almaktadır. Harmonik ortalamada her çalışma kendi p-değerinin tersi üzerinden katkı yaptığı için, çok küçük tek bir p-değeri toplamın tamamına yakınını belirlemekte, büyük p-değerlerinin katkısı ise sınırlı kalmaktadır. İstatistiğin ağır kuyruklu olması da bu yapıdan kaynaklanmaktadır.

H_0 hipotezi altında p-değerleri (0, 1) aralığında düzgün dağılıma sahip olduğu için terslerinin beklenen değeri sonsuzdur. Sonlu ortalama gerektiren sıradan merkezi limit teoremi bu nedenle uygulanamamakta, bunun yerine ağır kuyruklu değişkenlere özgü genelleştirilmiş merkezi limit teoremi geçerli olmaktadır. Buna göre $1/p_i$ toplamı, çalışma sayısı arttıkça kararlı dağılımlar ailesinden Landau dağılımına yakınsamakta ve Wilson (2019) bu sonuçtan yararlanarak birleşik p-değeri için asimptotik bir ifade türetmektedir.

$$p_{HMP} \approx Pr(\Lambda \geq 1 / \bar{p}) \quad , \quad \Lambda \sim Landau(ln\, k + 0{,}874\,,\, \pi/2) \qquad (13)$$

Burada $p_{(HMP)}$ birleşik p-değerini, F Landau dağılımının birikimli dağılım fonksiyonunu göstermektedir. Dağılımın konum parametresi çalışma sayısına, ölçek parametresi ise sabit bir değere karşılık gelmektedir. İfade, $1/\bar{p}$ niceliğinin H_0 hipotezi altında gözlenen değer kadar ya da daha büyük olma olasılığını vermektedir. Yaklaşım asimptotik olduğu için, çalışma sayısı küçük kaldığında birleşik p-değeri gerçek değerinden bir miktar sapabilmekte, bu durumda kesin hesaplama ya da benzetim yoluyla elde edilen değerler tercih edilmektedir.

Yöntemin iki belirgin üstünlüğü bulunmaktadır. Birincisi, CCT yönteminde olduğu gibi, bağımlılık altında geçerliliğini korumasıdır. İkincisi, Wilson'ın (2019) geliştirdiği çoklu karşılaştırma çerçevesidir. Bu çerçevede çalışmaların alt kümeleri ayrı ayrı sınanabilmekte, yapılan bütün sınamalar bir arada ele alınarak en az bir yanlış pozitif sonuç elde etme olasılığı denetim altında tutulabilmektedir. Böylece etkinin hangi çalışma grubunda yoğunlaştığı sorusu da yanıtlanabilmekte, klasik yöntemlerin hiçbiri ise böyle bir olanak sunmamaktadır. Buna karşılık HMP de ağır kuyruklu bir istatistiğe dayandığı için, CCT yönteminde olduğu gibi, gerçek etkinin çalışmaların büyük bölümünde bulunduğu ancak her birinde tek başına anlamlılığa ulaşamayacak kadar küçük kaldığı durumlarda istatistiksel gücü düşük kalmaktadır.

Yöntemlerin Karşılaştırması

Sekiz yöntemin sınırlılıkları ve hangi durumlarda yüksek güç sağladıkları Tablo 1'de özetlenmektedir. Tablodan hareketle yöntem seçimi üç ölçüte indirgenebilmektedir. Birinci ölçüt, gerçek etkinin çalışmaların tamamına yakınında mı, yalnızca birkaçında mı, yoksa bu ikisinin arasında bir yaygınlıkta mı beklendiğidir. Etkinin çok sayıda çalışmada ve aynı yönde beklendiği durumlarda etkinin yönünü koruyan yöntemler öne çıkmaktadır. İkinci ölçüt, ara durumlarda kullanılan yöntemlerin gerektirdiği parametrenin veriler görülmeden belirlenip belirlenemeyeceğidir. Bu parametreye ilişkin bir öngörü bulunmadığında, ilgili sırayı veriden belirleyen yöntem tercih edilmektedir. Üçüncü ölçüt ise p-değerleri arasında bağımlılık bulunma olasılığıdır.

Tablo 1. p-değeri birleştirme yöntemlerinin karşılaştırmalı özeti

Yöntem	Yüksek güç sağladığı koşul	Sınırlılık
Fisher (1932)	Etki çok sayıda çalışmada, orta düzeyde	Ters yönde sonuç bildiren çalışmaları hesaba katmaz
Stouffer ve ark. (1949)	Etki çok sayıda çalışmada ve aynı yönde	Zıt yönlü çalışmalar birbirini götürür
Tippett (1931)	Etki az sayıda çalışmada, güçlü düzeyde	En küçük dışındaki p-değerlerini göz ardı eder
TPM (Zaykin ve ark., 2002)	Ara durumlar, τ eşiği ile ayarlanır	τ eşiği veriler görülmeden belirlenmelidir
RTP (Dudbridge ve Koeleman, 2003)	Ara durumlar, K sayısı ile ayarlanır	K sayısı veriler görülmeden belirlenmelidir
ordmeta (Yoon ve ark., 2021)	Etkili çalışma sayısı önceden bilinmediğinde	Sıra biliniyorsa güç kaybına yol açar
CCT (Liu ve Xie, 2020)	Etki az sayıda çalışmada; bağımlılık altında da geçerli	Etki çok sayıda çalışmaya yayıldığında düşük güç
HMP (Wilson, 2019)	Etki az sayıda çalışmada; bağımlılık altında da geçerli	Etki çok sayıda çalışmaya yayıldığında düşük güç; yaklaşım asimptotiktir, *k* küçükken sapma görülebilir

Not. Yöntemlerin test istatistikleri ve H_0 altındaki dağılımları, ilgili başlıklarda verilmektedir. Kaynak: Yazarlar tarafından oluşturulmuştur.

Uygulama

Veri Setleri

Yöntemler, sağlık bilimlerinden alınmış ve birbirinden yapısal olarak farklı iki gerçek meta-analiz veri setine uygulanmıştır. Her iki veri seti de R ortamında *metadat* paketi aracılığıyla kamuya açık biçimde erişilebilir durumdadır (Viechtbauer, White, Noble, Senior ve Hamilton, 2026).

Birinci veri seti, akut alt solunum yolu enfeksiyonlarında azitromisinin, amoksisilin veya amoksisilin/klavulanik asit ile karşılaştırıldığı 15 randomize kontrollü çalışmadan oluşan Cochrane derlemesine aittir (Laopaiboon, Panpanich ve Swa Mya, 2015). Çalışmalarda karşılaştırılan sonuç ölçütü, tedavinin klinik olarak başarısız olmasıdır. Bu bölümdeki analizde tek yönlü alternatif hipotez, azitromisinin başarısızlık olasılığını azaltması yönünde kurulmaktadır.

İkinci veri seti, sigara içen eşe sahip kadınlarda çevresel tütün dumanı maruziyeti ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen ve kaynak makalenin ana analizini oluşturan 37 gözlemsel çalışmayı içermektedir (Hackshaw, Law ve Wald, 1997; Hackshaw, 1998). Çalışmalarda karşılaştırılan sonuç ölçütü, akciğer

kanseri gelişmesidir. Tek yönlü alternatif hipotez, maruziyetin akciğer kanseri riskini artırması yönünde kurulmaktadır.

Analiz

Her çalışma için etki büyüklükleri ve örnekleme varyansları hesaplanmış, buradan $z_i = y_i / \sqrt{v_i}$ istatistiği ve tek yönlü p-değeri elde edilmiştir. Hesaplamalarda *metafor* paketi kullanılmıştır (Viechtbauer, 2010). Etki büyüklüğü olarak, birinci veri setinde logaritmik risk oranı, ikinci veri setinde logaritmik olasılık oranı kullanılmıştır.

Sekiz yöntemin birleşik p-değerleri, her yöntemin H_0 hipotezi altındaki dağılımı için türetilmiş formüller kullanılarak R 4.3.3 (R Core Team, 2024) ve Python 3.11 ortamlarında yapılmıştır. Elde edilen p-değerlerinin bir bölümü çok küçük olduğu için, bilgisayarların olağan hesaplama duyarlılığı yerine altmış anlamlı basamakla çalışılmıştır.

Bulgular

Birinci veri setine ait çalışma düzeyi sonuçları Tablo 2'de sunulmaktadır. On beş çalışmadan yalnızca biri 0,05 düzeyinde anlamlı sonuç vermektedir (Biebuyck, 1996; $p = 1{,}09 \times 10^{-4}$). Buna karşılık iki çalışma ters yönde, azitromisin kolunda klinik başarısızlığın daha sık görüldüğü yönünde anlamlı sonuç bildirmektedir (Beghi, 1995; Zheng, 2002). Çalışmaların sekizinde risk oranı 1'in altında, yedisinde ise 1'in üzerindedir. Kaynak derleme bu kümede çalışmalar arası heterojenliğin yüksek olduğunu bildirmektedir ($I^2 = \%65{,}3$). Kanıt az sayıda çalışmada ve birbirine zıt yönlerde toplanmakta, geri kalan çalışmaların p-değerleri ise H_0 ile uyumlu kalmaktadır.

Tablo 2. Azitromisin veri setinde çalışma düzeyi sonuçlar (k = 15)

Çalışma	Azitromisin (b/n)	Kontrol (b/n)	RR (%95 GA)	z	p
Balmes (1991)	4/48	7/56	0,67 (0,21–2,14)	−0,68	0,2478
Beghi (1995)	*22/69*	*2/73*	*11,64 (2,84–47,65)*	*3,41*	*0,9997*
Biebuyck (1996)	**53/497**	**53/257**	**0,52 (0,36–0,73)**	**−3,70**	**$1{,}09 \times 10^{-4}$**
Daniel (1991)	5/121	10/120	0,50 (0,17–1,41)	−1,32	0,0938
Ferwerda (2001)	5/55	7/53	0,69 (0,23–2,03)	−0,68	0,2497
Gris (1996)	6/34	2/33	2,91 (0,63–13,41)	1,37	0,9149
Harris (1998)	11/125	4/63	1,39 (0,46–4,18)	0,58	0,7190
Hoepelman (1993)	4/48	4/51	1,06 (0,28–4,01)	0,09	0,5356

Çalışma	Azitromisin (b/n)	Kontrol (b/n)	RR (%95 GA)	z	p
Hoepelman (1998)	3/62	5/61	0,59 (0,15–2,36)	−0,74	0,2282
Mertens (1992)	1/25	5/25	0,20 (0,03–1,59)	−1,52	0,0642
Sevieri (1993)	5/25	2/25	2,50 (0,53–11,70)	1,16	0,8777
Whitlock (1995)	0/29	2/27	0,19 (0,01–3,72)	−1,10	0,1358
Wubbel (1999)	1/39	2/49	0,63 (0,06–6,68)	−0,39	0,3499
Zachariah (1996)	8/173	7/173	1,14 (0,42–3,08)	0,26	0,6040
Zheng (2002)	*12/38*	*2/42*	*6,63 (1,59–27,74)*	*2,59*	*0,9952*

Not. b/n = klinik başarısızlık sayısı / hasta sayısı. RR = risk oranı. GA = güven aralığı. RR ve güven aralıkları kaynak derlemede bildirildiği biçimde verilmiştir. p-değerleri tek yönlüdür (alternatif hipotez, azitromisinin klinik başarısızlığı azalttığı yönündedir). Kaynak: Laopaiboon, Panpanich ve Swa Mya (2015).

İkinci veri setine ait çalışma düzeyi sonuçları Tablo 3'te sunulmaktadır. Otuz yedi çalışmanın yedisi 0,05 düzeyinde anlamlı sonuç vermekte, otuzu ise anlamlılığa ulaşamamaktadır. En küçük p-değeri 0,0027 düzeyinde kalmakta, ancak etki büyüklükleri incelendiğinde hiçbir çalışma tek başına çarpıcı bir kanıt sunmamaktadır. Bununla birlikte çalışmaların otuz birinde olasılık oranı 1'in üzerindedir; anlamlı olsun ya da olmasın, çalışmaların neredeyse tamamı aynı yönü göstermektedir. H_0 hipotezi doğru olduğunda p-değerlerinin (0, 1) aralığında düzgün dağılması beklenmekte, oysa gözlenen p-değerleri sıfıra yakın bölgede belirgin biçimde yoğunlaşmaktadır.

Tablo 3. Çevresel tütün dumanı veri setinde çalışma düzeyi sonuçlar (k = 37)

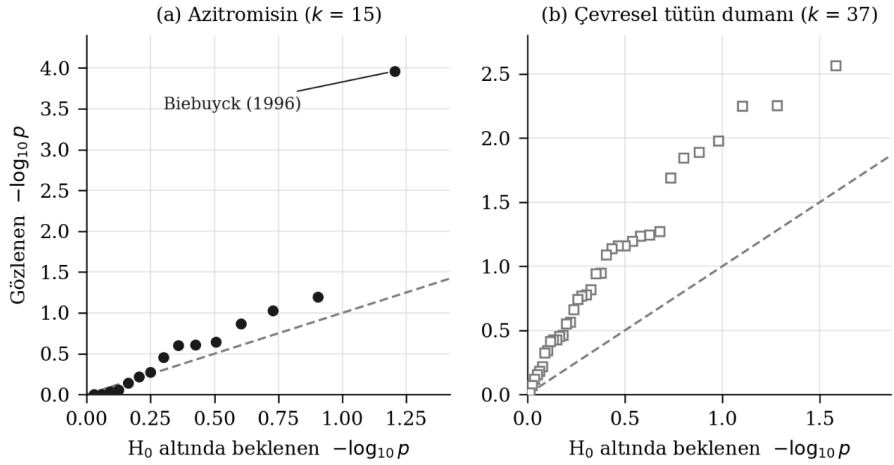
Çalışma	Tasarım	OR (%95 GA)	z	p
Garfinkel (1981)	Kohort	1,18 (0,90–1,54)	1,21	0,1135
Hirayama (1984)	**Kohort**	**1,45 (1,02–2,08)**	**2,04**	**0,0205**
Butler (1988)	Kohort	2,02 (0,48–8,56)	0,96	0,1694
Cardenas (1997)	Kohort	1,20 (0,80–1,60)	1,03	0,1513
Chan (1982)	Olgu-kontrol	0,75 (0,43–1,30)	−1,02	0,8460
Correa (1983)	Olgu-kontrol	2,07 (0,81–5,25)	1,53	0,0635

Çalışma	Tasarım	OR (%95 GA)	z	p
Trichopolous (1983)	**Olgu-kontrol**	**2,13 (1,19–3,83)**	**2,54**	**0,0056**
Buffler (1984)	Olgu-kontrol	0,80 (0,34–1,90)	−0,51	0,6944
Kabat (1984)	Olgu-kontrol	0,79 (0,25–2,45)	−0,40	0,6572
Lam (1985)	**Olgu-kontrol**	**2,01 (1,09–3,72)**	**2,23**	**0,0129**
Garfinkel (1985)	Olgu-kontrol	1,23 (0,81–1,87)	0,97	0,1660
Wu (1985)	Olgu-kontrol	1,20 (0,50–3,30)	0,38	0,3524
Akiba (1986)	Olgu-kontrol	1,52 (0,87–2,63)	1,48	0,0689
Lee (1986)	Olgu-kontrol	1,03 (0,41–2,55)	0,06	0,4747
Koo (1987)	Olgu-kontrol	1,55 (0,90–2,67)	1,58	0,0571
Pershagen (1987)	Olgu-kontrol	1,03 (0,61–1,74)	0,11	0,4560
Humble (1987)	Olgu-kontrol	2,34 (0,81–6,75)	1,57	0,0580
Lam (1987)	**Olgu-kontrol**	**1,65 (1,16–2,35)**	**2,78**	**0,0027**
Gao (1987)	Olgu-kontrol	1,19 (0,82–1,73)	0,91	0,1805
Brownson (1987)	Olgu-kontrol	1,52 (0,39–5,96)	0,60	0,2736
Geng (1988)	**Olgu-kontrol**	**2,16 (1,08–4,29)**	**2,19**	**0,0143**
Shimizu (1988)	Olgu-kontrol	1,08 (0,64–1,82)	0,29	0,3864
Inoue (1988)	Olgu-kontrol	2,55 (0,74–8,78)	1,48	0,0690
Kalandidi (1990)	Olgu-kontrol	1,62 (0,90–2,91)	1,61	0,0535
Sobue (1990)	Olgu-kontrol	1,06 (0,74–1,52)	0,32	0,3755
Wu-Williams (1990)	Olgu-kontrol	0,79 (0,62–1,02)	−1,86	0,9683

Çalışma	Tasarım	OR (%95 GA)	z	p
Liu (1991)	Olgu-kontrol	0,74 (0,32–1,69)	−0,71	0,7609
Jockel (1991)	Olgu-kontrol	2,27 (0,75–6,82)	1,46	0,0727
Brownson (1992)	Olgu-kontrol	0,97 (0,78–1,21)	−0,27	0,6072
Stockwell (1992)	Olgu-kontrol	1,60 (0,80–3,00)	1,39	0,0817
Du (1993)	Olgu-kontrol	1,19 (0,66–2,13)	0,58	0,2803
Liu (1993)	Olgu-kontrol	1,66 (0,73–3,78)	1,21	0,1135
Fontham (1994)	**Olgu-kontrol**	**1,26 (1,04–1,54)**	**2,31**	**0,0105**
Kabat (1995)	Olgu-kontrol	1,10 (0,62–1,96)	0,32	0,3727
Zaridze (1995)	**Olgu-kontrol**	**1,66 (1,12–2,45)**	**2,54**	**0,0056**
Sun (1996)	Olgu-kontrol	1,16 (0,80–1,69)	0,78	0,2183
Wang (1996)	Olgu-kontrol	1,11 (0,67–1,84)	0,40	0,3428

Not. OR = olasılık oranı. GA = güven aralığı. OR ve güven aralıkları kaynak makalede bildirildiği biçimde verilmiştir. p-değerleri tek yönlüdür (alternatif hipotez, maruziyetin riski artırdığı yönündedir). Kaynak: Hackshaw, Law ve Wald (1997).

İki veri setinin yapısal farkı Şekil 2'de doğrudan görülebilmektedir. Azitromisin veri setinde tek bir nokta beklenen çizginin çok üzerinde yer alırken geri kalan noktalar çizgiye yakın seyretmektedir. Çevresel tütün dumanı veri setinde ise hiçbir nokta çarpıcı biçimde yükselmemekte, ancak noktaların neredeyse tamamı beklenen çizginin üzerinde kalmaktadır.



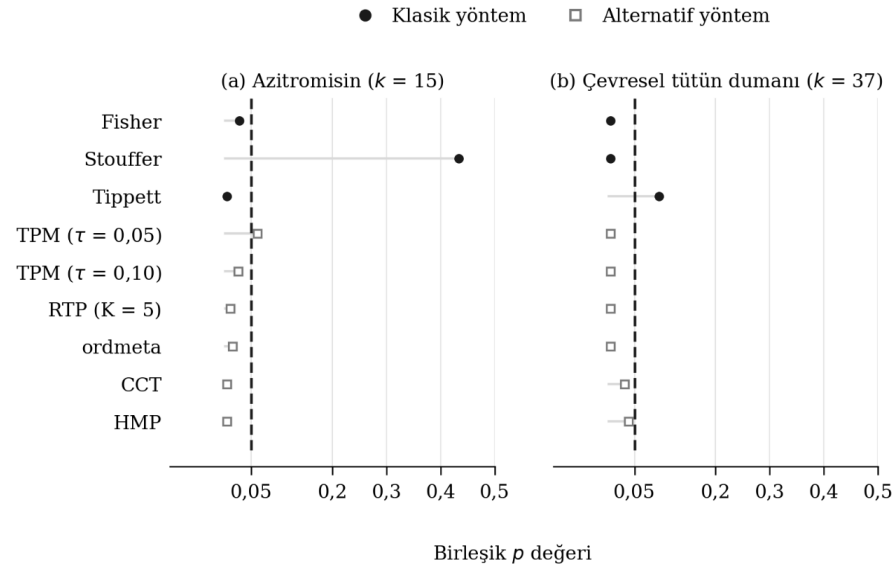
Şekil 2. İki veri setinde sıralanmış p-değerlerinin beklenen değerlere karşı gösterimi
Not. Noktalar, her veri setindeki p-değerlerinin küçükten büyüğe sıralanmış hâlini, H_0 hipotezi altında beklenen değerlerine karşı göstermektedir. Kesikli çizgi, gözlenen ve beklenen değerlerin eşit olduğu doğruyu belirtmektedir. Yatay eksen H_0 hipotezi altında beklenen, dikey eksen gözlenen değerleri göstermektedir; her ikisi de $-\log_{10}$ ölçeğindedir. Açık gri çizgi H_0 hipotezi altındaki beklentiyi göstermektedir. Kaynak: Laopaiboon, Panpanich ve Swa Mya (2015) ve Hackshaw, Law ve Wald (1997) verilerinden yazarlarca oluşturulmuştur.

Sekiz yöntemin ürettiği birleşik p-değerleri Tablo 4'te ve Şekil 3'te sunulmaktadır. Sonuçlar, kuramsal beklentiyi çarpıcı biçimde doğrulamaktadır.

Tablo 4. Sekiz yöntemin iki veri setinde ürettiği birleşik p-değerleri

Yöntem	Azitromisin (k = 15)	Tütün dumanı (k = 37)
Fisher	0,0282	$4{,}59 \times 10^{-8}$
Stouffer	0,4334	$1{,}04 \times 10^{-8}$
Tippett	0,0016	0,0957
TPM ($\tau = 0{,}05$)	0,0613	$2{,}36 \times 10^{-4}$
TPM ($\tau = 0{,}10$)	0,0256	$3{,}56 \times 10^{-7}$
RTP (K = 5)	0,0117	0,0020
ordmeta	0,0152	$1{,}97 \times 10^{-6}$
CCT	0,0026	0,0321
HMP	0,0017	0,0388

Not. Tüm değerler tek yönlü birleşik p-değerleridir. Karar eşiği $\alpha = 0{,}05$ alındığında Stouffer yöntemi birinci veri setinde, Tippett yöntemi ise ikinci veri setinde anlamlı sonuç üretmemektedir. Kaynak: Laopaiboon, Panpanich ve Swa Mya (2015) ve Hackshaw, Law ve Wald (1997) verilerinden yazarlarca oluşturulmuştur.



Şekil 3. Yöntemlere göre birleşik p-değerleri

Not. Yatay eksen logaritmik ölçektedir; kesikli dikey çizgi α = 0,05 düzeyini göstermektedir. Panel (a) gerçek etkinin az sayıda çalışmada toplandığı, panel (b) ise çok sayıda çalışmaya yayıldığı duruma karşılık gelmektedir. Kaynak: Tablo 4'teki değerlerden yazarlarca oluşturulmuştur.

Azitromisin veri setinde Stouffer yöntemi p = 0,4334 ile H_0 hipotezini reddetmemektedir. Bunun nedeni, ters yönde anlamlı sonuç bildiren iki çalışmanın pozitif z-skorlarının, tek anlamlı çalışmanın (Biebuyck, 1996) katkısını büyük ölçüde dengelemesidir. Fisher yöntemi H_0 hipotezini reddetmekte, ancak ürettiği p-değeri (0,0282) diğer yöntemlerinkinden belirgin biçimde büyük kalmaktadır. Tippett (p = 0,0016), HMP (p = 0,0017) ve CCT (p = 0,0026) yöntemleri ise on ila on sekiz kat daha küçük p-değerleri üretmektedir. Aynı veriden, seçilen yönteme bağlı olarak birbiriyle çelişen kararlar elde edilebilmektedir.

Çevresel tütün dumanı veri setinde yöntemlerin sıralaması tersine dönmektedir. Stouffer ($p = 1{,}04 \times 10^{-8}$) ve Fisher ($p = 4{,}59 \times 10^{-8}$) çok küçük p-değerleri üretirken, Tippett yöntemi (p = 0,0957) H_0'ı reddetmemektedir. CCT (p = 0,0321) ve HMP (p = 0,0388) ise H_0'ı reddetmekle birlikte, ürettikleri p-değerleri Fisher ve Stouffer'ınkilerden yaklaşık altı kat daha büyüktür.

Kesme ve sıra temelli yöntemler bu iki uç arasında yer almaktadır. TPM (τ = 0,10) $3{,}56 \times 10^{-7}$, ordmeta ise $1{,}97 \times 10^{-6}$ değerini üretmektedir. Bu ara konum rastlantısal değildir. Söz konusu yöntemler kanıtın yalnızca en uç noktasına değil, küçük değerler yönünde yoğunlaşmış bütün bir p-değeri kümesine tepki vermektedir.

TPM ve RTP yöntemlerinin sonuçları, kullanıcı tarafından belirlenen parametreye belirgin biçimde bağlıdır. Tablo 5, bu bağımlılığın büyüklüğünü göstermektedir.

Tablo 5. TPM ve RTP yöntemlerinde parametre seçiminin etkisi

Parametre	Azitromisin (k = 15)	Tütün dumanı (k = 37)
TPM, $\tau = 0{,}05$	0,0613	$2{,}36 \times 10^{-4}$
TPM, $\tau = 0{,}10$	0,0256	$3{,}56 \times 10^{-7}$
RTP, K = 3	0,0073	0,0125
RTP, K = 5	0,0117	0,0020
RTP, K = 10	0,0166	$9{,}07 \times 10^{-5}$

Not. Değerler tek yönlü birleşik p-değerleridir. Kaynak: Laopaiboon, Panpanich ve Swa Mya (2015) ve Hackshaw, Law ve Wald (1997) verilerinden yazarlarca oluşturulmuştur.

Azitromisin veri setinde K arttıkça birleşik p-değeri büyümekte, tütün dumanı veri setinde ise küçülmektedir. Bu davranış, kesme parametresinin örtük bir varsayım taşıdığını göstermektedir. Küçük K değerleri, gerçek etkinin az sayıda çalışmada toplandığı duruma; büyük K değerleri ise etkinin çok sayıda çalışmaya yayıldığı duruma karşılık gelmektedir. Aynı gözlem TPM'de τ eşiği için de geçerlidir. Parametrenin, en küçük p-değerini verecek biçimde veriye bakılarak seçilmesi bu nedenle örtük bir çoklu karşılaştırma yaratmakta ve Tip I hata oranını yükseltmektedir.

Uygulamada dikkat edilmesi gereken noktalar

Uygulamalar, yöntem seçiminin, sonucu belirleyebildiğini göstermektedir. Bu durum, Birnbaum'un (1954) kuramsal olarak ortaya koyduğu durumun uygulamadaki karşılığıdır. Her yöntem belirli bir alternatif hipotez yapısına karşı en güçlü test olduğu için, yöntemler arasındaki farklılık kaçınılmazdır.

Bu nedenle yöntem ve varsa parametresi, veriler görülmeden önce belirlenmeli ve seçimin gerekçesi araştırma protokolünde açıkça belirtilmelidir. Birden çok yöntemin sonucu raporlanacak ise bunun bir duyarlılık analizi olduğu ifade edilmeli, en küçük p-değerini veren yöntem birincil sonuç olarak sunulmamalıdır.

Yöntem seçiminde yararlanılabilecek ölçüt, araştırma sorusunun kendisidir. Aynı popülasyonda aynı müdahalenin yinelendiği, tasarımı ve ölçülen sonucu büyük ölçüde ortak olan bir çalışma kümesinde, gerçek etkinin çalışmaların çoğunda bulunması beklenmektedir. Bu koşullarda Fisher yöntemi, etkilerin yönü de tutarlıysa Stouffer yöntemi tercih edilmelidir. Buna karşılık farklı alt popülasyonlarda, farklı dozlarda ya da farklı tanı gruplarında yürütülmüş

çalışmalar bir araya getiriliyorsa, etkinin yalnızca bir alt kümede bulunması beklenebilmektedir. Bu durumda ordmeta, TPM veya HMP daha uygun olmaktadır. Etkinin kaç çalışmada bulunduğuna ilişkin güçlü bir öngörü yoksa, en bilgilendirici sırayı veriden belirlemesi nedeniyle ordmeta makul bir varsayılan seçenek oluşturmaktadır.

Çalışmaların aynı kohorttan türetilmesi, örtüşen örneklemler kullanması ya da aynı araştırma grubunca yürütülmesi, p-değerleri arasında bağımlılık yaratmaktadır. Bu bağımlılık genellikle pozitif yöndedir; bir çalışmanın p-değeri küçük çıktığında diğerlerinin de küçük çıkma eğilimi artmaktadır. Fisher, Stouffer, Tippett, TPM, RTP ve ordmeta yöntemlerinin H_0 hipotezi altındaki dağılımları bağımsızlık varsayımına dayandığı için, bu koşullarda gerçek Tip I hata oranı nominal düzeyin üzerine çıkmakta ve yanlış pozitif sonuç olasılığı artmaktadır. CCT ve HMP ise bağımlılık altında da geçerliliğini yaklaşık olarak korumaktadır (Liu ve Xie, 2020; Wilson, 2019). Bağımlılık ciddi bir olasılık olarak görülüyorsa bu iki yöntem tercih edilmelidir.

p-değeri birleştirme, yayın yanlılığına etki büyüklüğü birleştirmeden daha duyarlıdır. Anlamlı sonuç bildiren çalışmaların yayımlanma olasılığı daha yüksekse, H_0 hipotezi doğru olsa bile yayımlanmış p-değerleri küçük değerler yönünde yoğunlaşmaktadır. Bu görüntü, gerçek etkinin çok sayıda çalışmaya yayıldığı durumla karıştırılabilmektedir. Fisher ve Stouffer yöntemleri bu tür bir yoğunlaşmaya en duyarlı olanlar arasında yer almaktadır. Huni grafiği incelemesi ve kayıtlı ancak yayımlanmamış çalışmaların araştırılması, birleştirme öncesinde standart bir adım olarak uygulanmalıdır.

Birleşik p-değeri, etkinin büyüklüğüne ilişkin bir ölçü değildir. H_0 hipotezinin reddedilmesi yalnızca çalışmaların en az birinde gerçek bir etki bulunduğu anlamına gelmektedir. Etkinin hangi çalışmada olduğu, ne büyüklükte olduğu ve hangi yönde bulunduğu hakkında bilgi vermemektedir. Wilson'ın (2019) çoklu karşılaştırma çerçevesi bu soruya kısmi bir yanıt sunmakla birlikte, birleşik p-değeri her durumda çalışma düzeyi etki büyüklükleri ve heterojenlik ölçüleriyle birlikte raporlanmalıdır.

Azitromisin veri seti bu noktayı örneklemektedir. HMP yöntemine göre anlamlı bulunan sonuç, on beş çalışmanın yalnızca birinin beklenen yönde anlamlı sonuç verdiği, ikisinin ise ters yönde anlamlı sonuç bildirdiği bir kümeden elde edilmektedir. Bu sonuç tek başına klinik bir öneriye temel oluşturamamaktadır.

Sonuç

Bu bölümde, meta-analizde p-değeri birleştirmenin üç klasik ve beş alternatif yöntemi ortak bir çerçevede ele alınmakta ve sağlık bilimlerinden alınan iki gerçek veri setinde karşılaştırılmaktadır. Elde edilen sonuçlar üç noktada toplanmaktadır.

Birincisi, her koşulda en güçlü olan tek bir yöntem bulunmamaktadır. Her yöntem örtük bir alternatif hipotez modeli taşımakta ve yalnızca o modele uyan durumlarda üstünlük sağlamaktadır. İkincisi, yöntemler arasındaki bu fark uygulamada doğrudan gözlenebilmektedir. Aynı veriden, seçilen yönteme bağlı olarak 0,43 ile 0,0016 arasında değişen birleşik p-değerleri elde edilmektedir. Üçüncüsü, kesme ve sıra temelli alternatifler iki klasik uç arasında ara bir konumda yer almaktadır. Bunlar arasında ordmeta, en bilgilendirici sırayı veriden belirlediği için, gerçek etkinin kaç çalışmada bulunduğuna ilişkin güçlü bir öngörünün bulunmadığı durumlarda makul bir varsayılan seçenek oluşturmaktadır.

Uygulamaya ilişkin öneriler dört başlıkta özetlenebilmektedir. Yöntem ve varsa parametresi, veriler görülmeden önce belirlenmelidir. Seçim, gerçek etkinin kaç çalışmada beklendiğine ilişkin bir gerekçeye dayandırılmalıdır. Bağımlılık olasılığı bulunuyorsa CCT veya HMP tercih edilmelidir. Birleşik p-değeri hiçbir zaman etki büyüklüğü ve heterojenlik bilgisinden kopuk biçimde raporlanmamalıdır.

Teşekkür

Bu bölümün konusu, birinci yazarın İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde yürüttüğü doktora tezinin alanıyla ilişkilidir. Bununla birlikte bölüm söz konusu tezden üretilmemiş olup, tezde kullanılan veri setlerini, analizleri ve bulguları içermemektedir. Bölümün tamamı ya da bir kısmı daha önce hiçbir bilimsel platformda sunulmamış veya yayımlanmamıştır. Çalışma herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir. Kullanılan her iki veri seti de kamuya açıktır ve R ortamında *metadat* paketi aracılığıyla erişilebilir. Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

Beghi, G., Berni, F., Carratu, L., Casalini, A., Consigli, G., D'Antò, M. ve ark. (1995). Efficacy and tolerability of azithromycin versus amoxicillin/clavulanic acid in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis. *Journal of Chemotherapy, 7*(2), 146–152.

Biebuyck, X. A. (1996). Comparison of azithromycin and co-amoxyclav in the treatment of acute tracheobronchitis and acute infectious exacerbations of chronic bronchitis in adults. *Journal of International Medical Research, 24*(5), 407–418.

Birnbaum, A. (1954). Combining independent tests of significance. Journal of the American Statistical Association, 49(267), 559–574. doi:10.1080/01621459.1954.10483521

Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T. ve Rothstein, H. R. (2009). Introduction to meta-analysis. Chichester: Wiley.

Cochran, W. G. (1954). The combination of estimates from different experiments. Biometrics, 10(1), 101–129. doi:10.2307/3001666

Dudbridge, F. ve Koeleman, B. P. C. (2003). Rank truncated product of P-values, with application to genomewide association scans. Genetic Epidemiology, 25(4), 360–366. doi:10.1002/gepi.10264

Fisher, R. A. (1932). Statistical methods for research workers (4. baskı). Edinburgh: Oliver & Boyd.

Hackshaw, A. K. (1998). Lung cancer and passive smoking. Statistical Methods in Medical Research, 7(2), 119–136. doi:10.1177/096228029800700203

Hackshaw, A. K., Law, M. R. ve Wald, N. J. (1997). The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. British Medical Journal, 315(7114), 980–988. doi:10.1136/bmj.315.7114.980

Heard, N. A. ve Rubin-Delanchy, P. (2018). Choosing between methods of combining p-values. Biometrika, 105(1), 239–246. doi:10.1093/biomet/asx076

Laopaiboon, M., Panpanich, R. ve Swa Mya, K. (2015). Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews, (3), CD001954. doi:10.1002/14651858.CD001954.pub4

Liptak, T. (1958). On the combination of independent tests. A Magyar Tudományos Akadémia Matematikai Kutató Intézetének Közleményei, 3, 171–197.

Liu, Y. ve Xie, J. (2020). Cauchy combination test: A powerful test with analytic p-value calculation under arbitrary dependency structures. Journal of the American Statistical Association, 115(529), 393–402. doi:10.1080/01621459.2018.1554485

Loughin, T. M. (2004). A systematic comparison of methods for combining p-values from independent tests. Computational Statistics & Data Analysis, 47(3), 467–485. doi:10.1016/j.csda.2003.11.020

R Core Team. (2024). R: A language and environment for statistical computing. Viyana: R Foundation for Statistical Computing.

Simes, R. J. (1986). An improved Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika, 73(3), 751–754. doi:10.1093/biomet/73.3.751

Stouffer, S. A., Suchman, E. A., DeVinney, L. C., Star, S. A. ve Williams, R. M., Jr. (1949). The American soldier: Adjustment during army life (Cilt 1). Princeton, NJ: Princeton University Press.

Tippett, L. H. C. (1931). The methods of statistics: An introduction mainly for workers in the biological sciences. Londra: Williams & Norgate.

Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor package. Journal of Statistical Software, 36(3), 1–48. doi:10.18637/jss.v036.i03

Viechtbauer, W., White, T., Noble, D., Senior, A. ve Hamilton, W. K. (2026). metadat: Meta-analysis datasets (R paketi, sürüm 1.7-2) [Bilgisayar yazılımı]. https://github.com/wviechtb/metadat

Vovk, V. ve Wang, R. (2020). Combining p-values via averaging. Biometrika, 107(4), 791–808. doi:10.1093/biomet/asaa027

Whitlock, M. C. (2005). Combining probability from independent tests: The weighted Z-method is superior to Fisher's approach. Journal of Evolutionary Biology, 18(5), 1368–1373. doi:10.1111/j.1420-9101.2005.00917.x

Wilkinson, B. (1951). A statistical consideration in psychological research. Psychological Bulletin, 48(2), 156–158. doi:10.1037/h0059111

Wilson, D. J. (2019). The harmonic mean p-value for combining dependent tests. Proceedings of the National Academy of Sciences, 116(4), 1195–1200. doi:10.1073/pnas.1814092116

Won, S., Morris, N., Lu, Q. ve Elston, R. C. (2009). Choosing an optimal method to combine P-values. Statistics in Medicine, 28(11), 1537–1553. doi:10.1002/sim.3569

Yoon, S., Baik, B., Park, T. ve Nam, D. (2021). Powerful p-value combination methods to detect incomplete association. Scientific Reports, 11, 6980. doi:10.1038/s41598-021-86465-y

Zaykin, D. V., Zhivotovsky, L. A., Czika, W., Shao, S. ve Wolfinger, R. D. (2007). Combining p-values in large-scale genomics experiments. Pharmaceutical Statistics, 6(3), 217–226. doi:10.1002/pst.304

Zaykin, D. V., Zhivotovsky, L. A., Westfall, P. H. ve Weir, B. S. (2002). Truncated product method for combining P-values. Genetic Epidemiology, 22(2), 170–185. doi:10.1002/gepi.0042

Zhang, H. ve Wu, Z. (2023). The generalized Fisher's combination and accurate p-value calculation under dependence. Biometrics, 79(2), 1159–1172. doi:10.1111/biom.13634

Zheng, S. ve Li, X. (2002). Research of amoxicillin/clavulanic in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis compare with azithromycin. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 7*(3), 5–6.

BÖLÜM 31

Geleneksel Makine Öğrenme Yöntemleri İçerisinde XGBoost, CatBoost ve LightGBM Algoritmaları

***Murat Yücel*[1]**
***Cengiz Bal*[2]**

[1] Öğr. Gör., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik A.B.D., Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Ş.S.H.M.Y., 0000-0002-4506-8143
[2] Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik A.B.D. 0000-0002-1553-2902

Makine Öğrenme:

Makine öğrenme veriyi işledikçe ya da bilgiyi edindikçe daha iyi öğrenmeyi amaçlayan bir yöntemdir. Öğrenme tecrübeyle, tekrarla ve çalışmayla artan bir davranış değişikliğidir. Makine öğrenme de bir birey gibi bazı gereksinimleri vardır: Tecrübe, tekrar ve çalışma kavramları yerini başka kavramlara bıraksa da amaç aynıdır; öğrenilen bilgiyi kullanılabilir hale getirmek. Makine öğrenme var olan bilgilerden öğrenerek, yeni veriler üzerinde tahminleme yapmaya çalışan bir yöntem olarak tanımlanabilir. Yaygın olan öğrenme türleri: denetimli, denetimsiz, yarı denetimli ve pekiştirmeli öğrenme olarak sıralanabilir.

Denetimli makine öğrenme, yaygın kullanıma sahiptir. Belirlenmiş verilerle algoritmaya nasıl çıktılar vereceğinin öğretilmesi esasına dayanmaktadır. Bu yöntemde soru cevabıyla birlikte verilmektedir. Örneğin bir matematik konusu hakkında öğrencilerine bir şeyler öğretmek isteyen öğretmen, birçok sorunun ve çözümlerinin olduğu bir eğitim setinde çalışma yapılmasını istemesi verilebilir. Burada öğrenci çözümleri bulunan soruları çözerken hata yaptığında cevabı ve çözümleri görür ve buna uygun düzeltme yapar. Burada önemli olan hem sorunun hem de cevabın bulunmasıdır. Özetle kurulan sisteme durum ve duruma dair cevap birlikte verilerek modelin eğitilmesi amaçlanır. Algoritmanın amacı görevi ezberlemek değil, soru ile çözüm arasındaki ya da durum ile sonuç arasındaki gizli bağı keşfedip henüz sonucu bilinmeyen yeni durumlar üzerinde uygulamaktır (Hastie, Tibshirani ve Friedman, 2009).

Denetimsiz makine öğrenme yöntemi önceden tanımlanmış bir hedefi ya da etiketi bulunmayan verilerden öğrenme yöntemidir. Bu yöntemde veriler daha önceden etiketlenmemiştir ve daha önceden tanımlanmamıştır. Yöntemde, kümeler oluşturularak birbirine benzeyen gruplar tespit edilmeye çalışılır. Denetimsiz öğrenme yalnızca "kümeler oluşturmak" (clustering) ile sınırlı değildir; verideki gizli örüntüleri, boyut indirgemeyi (PCA vb.) ve yoğunluk dağılımlarını bulmayı da kapsamaktadır (Bishop, 2006).

Yarı denetimli makine öğrenme yöntemi denetimli ve denetimsiz öğrenme yönteminin birlikte kullanılmasıdır. Veri setinde çıktıların bazılarının sonucu bulunmaktadır, bu çıktılarla eğitilmeye çalışılan bir yöntemdir. Başlangıçta denetimli öğrenme gibi başlayan öğrenme modeli, süreç içinde çıktıları bilinen veriden sonra çıktıları bilinmeyen veri seti ile eğitilerek tam eğitimli bir model oluşturulabilir (Chapelle, Schölkopf ve Zien, 2006).

Pekiştirilmiş makine öğrenme cevabı bilinen veriler yerine deneme yanılmayla öğrenirken ödül-ceza mekanizmasıyla karar verme yetisinin geliştirildiği bir yöntemdir. Algoritmanın ulaşması gereken bir hedefi ve aldığı kararların doğruluğunu değerlendiren bir ödül fonksiyonu (ödül/ceza) bulunur. Yöntem zamanla en yüksek ödül seviyesi için hangi durumda nasıl karar vermesi gerektiğini öğrenir (Sutton ve Barto, 2018).

Makine öğrenmesi, klasik yaklaşımlar yerine eğitilen verilerin değerlendirilmesiyle bağımlı değişkenin ya da cevap değişkenini anlamaya yarayan istatistiksel bir yaklaşımdır. Burada bağımsız değişkenler, hiperparametre adı verilen birtakım düzenlemelerle ya da optimizasyonlarla bağımlı değişkeni tahminlemeyi amaçlamaktadır. Tahminlemenin ilk şartı veri setinin model için uygun olmasıdır. Aynı zamanda algoritmanın eğitim sürecinde karşılaştığı veri sayısı da önemlidir. Daha çok veri daha iyi öğrenmeyi sağlayacaktır. Eğitilen model test amaçlı algoritmanın daha önce görmediği verilerden seçilen bir veri seti ile teste tabi tutulur; bu sayede eğitim düzeyi ölçülür. Burada kullanılan modelin performansı çeşitli metriklerle ölçülerek, istenen hedefleri ne düzeyde taşıdığı değerlendirilir. Tek veri seti üzerinden eğitim ve test edilecekse genelde veri belli oranda ikiye bölünür. En sık kullanılan oranlar %80 eğitim, %20 test olacak şekildedir ancak farklı uygulamalarda %70/%30 oranı da kullanılmaktadır. Bu oranlarla eğitilen modelin, test edilerek doğruluk, kesinlik, duyarlılık, F1 skoru ve ROC-AUC (eğri altında kalan alan) metrikleriyle başarısı değerlendirilir.

Hedeflenen amaca ulaşmayı sağlayan algoritmalar: Yapay sinir ağları, regresyon modelleri, karar ağaçları, rastgele ormanlar, destek vektör makineleri, k-en yakın komşu ve gradyan artırmadır. Ancak bu algoritmalardan sonra geliştirilen ve bazı verilerde daha performans gösteren gradyan artırma tabanlı LightGBM, CatBoost ve XGBoost algoritmaları da bulunmaktadır. Tüm bu algoritmaların matematiksel dayanağı, (bağımlı ve bağımsız değişkenlerden oluşan veri seti üzerinden) bağımsız değişkenlerle bağımlı değişken(ler)i tahminlemektir.

Geleneksel istatistikte amaç genellikle $y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_n x_n + \epsilon$ şeklinde önceden tanımlanmış doğrusal bir fonksiyonun parametrelerini tahmin etmektir. Makine öğrenmede ise amaç, y ile $x_1, x_2, \ldots, x_n$ arasındaki ilişkinin biçimini peşinen doğrusal kabul etmek yerine verinin yapısına göre şekil alan bilinmeyen bir $f(\mathbf{x})$ fonksiyonunu en düşük hata ile öğrenmektir.

Yapay sinir ağları

Matematiksel hesaplama esasına dayanan algoritma insan beynindeki nöronların birbiriyle kurduğu ağlardan esinlenerek geliştirilen, doğrusal olmayan örüntüleri modelleyebilen bir makine öğrenme sistemidir. Ağ mimarisinin en küçük birimi yapay nöron, girdileri modelden geçirerek çıktı üretir.

$$z = \sum_{i=1}^{n} w_i x_i + b = \mathrm{w}^T \mathrm{x} + b$$

$$\hat{y} = a = \sigma(z)$$

Girdiler $(x_1, x_2, \ldots, x_n)$: Modele gelen ham değişkenler veya bir önceki katmandan aktarılan sinyaller.

Ağırlıklar ($w_1, w_2, \ldots, w_n$): Her girdinin nöron üzerindeki önemini ve bağlantı gücünü belirleyen katsayılar.

Sapma (Bias - b): Nöronun uyarılma eşiğini düzenleyen serbest terim.

Aktivasyon Fonksiyonu (σ)**:** Ağa doğrusal olmayan (non-linear) özellik kazandırarak çok boyutlu karmaşık sınırları öğrenmesini sağlayan fonksiyon.

Eğitim sürecinde, üretilen bu çıktı ile gerçek gözlem değeri arasındaki hata (kayıp) hesaplanır ve optimizasyon algoritmaları aracılığıyla ağırlıklar güncellenerek öğrenme tamamlanır (Haykin, 2009).

Regresyon modelleri

Denetimli öğrenme literatürünün temelini oluşturan regresyon modelleri, bağımsız değişkenler (x) ile bağımlı değişken (y) arasındaki fonksiyonel bağıntıyı modelleyerek tahminleme ve nedensel çıkarım yapmayı sağlayan parametrik yöntemlerdir.

Sürekli bir hedef değişkenin tahmininde kullanılan klasik Çoklu Doğrusal Regresyon (Multiple Linear Regression) modeli matris formunda şu şekilde tanımlanır:

$$y = \mathrm{x}^T\beta + \varepsilon = \beta_0 + \sum_{j=1}^{p} \beta_j\, x_j + \varepsilon$$

Modelin parametreleri (β), gerçek değerler ile model tahminleri arasındaki hata kareler toplamını en aza indiren En Küçük Kareler yöntemiyle tahmin edilir.

Hedef değişkenin sürekli olmadığı, iki sınıflı (ikili / binary) bir kategorik yapı sergilediği durumlarda ise standart doğrusal modelin varsayımları geçerliliğini yitirir. Bu tür problemlerde, Genelleştirilmiş Doğrusal Modeller (GLM) çerçevesinde bir bağ fonksiyonu olan logit dönüşümü kullanılarak Lojistik Regresyon (Logistic Regression) modeline başvurulur (Cox, 1958; Nelder ve Wedderburn, 1972):

$$\mathrm{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_p x_p$$

Bu dönüşüm sayesinde model, bağımsız değişkenlerin doğrusal bileşkesini sigmoid fonksiyonu aracılığıyla $[0,1]$ aralığında bir gerçekleşme olasılığına ($P(Y = 1|\mathrm{x})$) dönüştürerek sınıflandırma kararını üretir (Hastie vd., 2009).

Karar ağaçları

Karar ağaçları verideki değişkenleri belirlenmiş eşik değerlerine göre ardışık mantıksal kurallardan yararlanarak ayıran ve bu süreçte hiyerarşik bir yapı oluşturan denetimli makine öğrenme algoritmasıdır. Doğrusal modeller tek bir

düzlemle ayırmaya çalışırken karar ağacı algoritması değişken düzlemini eksenlere dik alt bölgelere bölerek tahminleme yapmaktadır. Kökten yapraklara doğru ters bir ağaç yapısına benzemektedir.

Kök Düğüm: Tüm veri kümesini içeren ve ilk bölünmenin gerçekleştiği en üst seviyedir.

İç / Karar Düğümleri: Belirlenen eşik kriterlerine ($x_j \leq t_k$) göre verinin dallara ayrıldığı ara test aşamalarıdır.

Yaprak / Uç Düğümler: Daha fazla bölünmenin yapılmadığı, nihai sınıf atandığı uç noktalardır

Matematiksel olarak bir karar ağacı, p-boyutlu öznitelik uzayını M adet birbirini dışlayan alt bölgeye ($R_1, R_2, \dots, R_M$) ayıran parçalı sabit bir fonksiyon olarak ifade edilir:

$$f(\mathbf{x}) = \sum_{m=1}^{M} c_m \cdot \mathbb{I}(\mathbf{x} \in R_m)$$

Burada $\mathbb{I}(\cdot)$, girdi vektörünün ilgili R_m bölgesine ait olup olmadığını belirleyen gösterge fonksiyonu; c_m ise o yaprak düğüme atanan sabit değerdir (regresyon problemlerinde yaprağa düşen örneklerin ortalaması $\bar{y}_m$, sınıflandırmada ise çoğunluk sınıf etiketi $\arg\max_k \hat{p}_{mk}$ dir).

Ağacın dallanma sürecinde en uygun bölünme noktası; sınıflandırma problemlerinde Gini safsızlık indeksinin minimize edilerek ($G = 1 - \sum \hat{p}_k^2$) veya Entropi ($H = -\sum \hat{p}_k \log_2 \hat{p}_k$) tabanlı bilgi kazancı maksimize edilerek, regresyon problemlerinde ise alt grupların Hata Kareler Toplamı (SSE) minimize edilerek adımsal ve geriye dönük arama yapmayan bir yaklaşımla belirlenir (Quinlan, 1993).

Rastgele Ormanlar

Rastgele ormanlar, karar ağaçlarında yüksek varyanstan kaynaklı aşırı öğrenme sorununu çözmek amacıyla geliştirilen algoritmadır. Birbirinden bağımsız eğitilen çok sayıda karar ağacının bir araya getirerek, sorunların üstesinden gelmesi amaçlanmaktadır. Tek bir ağaçtan kaynaklanan hatayı göz önüne alarak, çok sayıda ağacın sonuçlarının ortalaması ile tek ve karmaşık bir modelle çok daha kararlı sonuçlar elde edilir. Algoritma, her bir ağacın eğitiminde verinin bir kısmını görmez. Bu görülmeyen ve kullanılmayan veri, test görevi görür ve ağaçlar arasındaki korelasyonu düşürmek için her düğüm bölünmesinde değişkenlerin rastgele bir alt kümesini ($m \approx \sqrt{p}$) seçer. Bu özellik ağaçlar arası korelasyonu azaltarak diğer algoritmalardan farklılaşmasını sağlamaktadır. Matematiksel olarak Rastgele Orman modeli; bağımsız ve özdeş

dağılıma sahip rassal parametre vektörleri (Θ_b) ile inşa edilen B adet karar ağacının birleşimi olarak tanımlanır.

$$\hat{f}(\mathbf{x}) = \frac{1}{B}\sum_{b=1}^{B} T\left(\mathbf{x}; \Theta_b\right)$$

Burada Θ_b vektörü, ilgili ağacın bootstrap örneklemenin ve her düğüm bölünmesinde rastgele seçilen değişken alt kümelerinin rastlantısallığını temsil eder. Model; sınıflandırma problemlerinde bireysel ağaç çıktılarının çoğunluk oylamasıyla, regresyon problemlerinde ise tahminlerin aritmetik ortalamasıyla nihai tahmini üretir (Breiman, 2001).

Destek vektör makineleri

Destek Vektör Makineleri hem sınıflandırma hem de regresyon problemlerine yüksek doğruluk sağlayan güçlü bir makine öğrenme algoritmasıdır. Temel amacı, sınıfları birbirinden ayıran sayısız olası sınır arasından rastgele bir sınır çizmeden sınıfların sınır noktalarına olan mesafeyi olabildiğince en yüksek düzeye çıkarıp ayırma yapmaya çalışmasıdır. Karar fonksiyonu ($f(\mathrm{x}) = \mathrm{w}^T\mathrm{x} + b$) olmak üzere hiperdüzlem ($f(\mathrm{x}) = 0$) ile tanımlanmaktadır. Eğer verideki sınıflar doğrusal olarak ayrılamıyorsa, doğrusal olmayan bir haritalama fonksiyonu ($\phi(\mathbf{x})$) ile daha yüksek boyutlu bir alana taşınıp başarılı şekilde ayırma işlemini gerçekleştirir. Yüksek boyutlu verilerde aşırı uyum sorununa görece daha dirençli davranarak yüksek doğruluklu tahmin yapabilmektedir (Cortes ve Vapnik, 1995; Hastie vd., 2009).

k-En yakın komşu

Destek vektör makineleri gibi hem sınıflandırma hem de regresyon problemlerinde kullanılan bir algoritmadır. Ancak açık bir model kurmaz; gözlemler arasındaki mesafeyi geometrik olarak (genellikle Öklid uzaklığı ile) hesaplayan en yalın örnek tabanlı makine öğrenme yöntemidir. Birbirine yakın gözlemlerin benzer sınıf değerine sahip olacağı varsayımı ile çalışmaktadır. k değerinin seçimi modelin performansını doğrudan etkilemektedir. k değeri 1 olduğunda model en yakın komşuya dayadığından model karmaşık hale gelir ve model verideki aşırı değerlere karşı hassaslaşır. k değeri gözlem sayısına (N) sayısına yakınsadıkça regresyonda veri setinin model ortalamasını, sınıflandırmada çoğunluk sınıfını tahminleme eğilimindedir. Desenler kayboldukça ve karar sınırları düzleştikçe yanlılık sorunu çıkmaya başlar.

Matematiksel olarak k-NN algoritması, yeni bir x gözlemi için değişken uzayında en yakın k örneğin oluşturduğu $\mathcal{N}_k(\mathbf{x})$ komşuluk kümesi üzerinden tahmin üretir. Modelin nihai çıktısı; regresyon problemlerinde komşuların ortalaması ($\hat{y} = \frac{1}{k}\sum_{\mathbf{x}_i \in \mathcal{N}_k(\mathbf{x})} y_i$), sınıflandırma problemlerinde ise komşular

arasındaki çoğunluk sınıfının oylamasıyla elde edilir: $\hat{y} = \underset{c}{\operatorname{argmax}} \sum_{\mathbf{x}_i \in \mathcal{N}_k(\mathbf{x})} \mathbb{1} y_i = c$

(Cover ve Hart, 1967; Hastie vd., 2009).

Gradyan Artırma

Model 2001 yılında Jerome Friedman tarafından geliştirilmiş hem regresyon hem de sınıflandırma problemlerinde tahminleme başarısı oldukça yüksektir. Rastgele orman algoritmasının aksine gradyan artırma modeli ağaçları art arda sıralar ve her ağaç kendisinden önceki ağacın hatasını azaltmayı amaçlar. Algoritmanın temel mantığı birçok zayıf öğreniciyi bir araya getirerek daha güçlü bir tahmin kapasitesine ulaştırmaktır. İlk model hedef değişkeni tahmin eder; ardından gelen ikinci ağaç ilk modelin ürettiği hataları modellemektedir. Üçüncü ağaç ilk ikisinin birlikte yaptığı hataları tahminlemektir. Bu süreç devam eder ve nihai karar tüm ağaçların ağırlıklı katkılarıyla oluşur. Matematiksel olarak gradyan artırma modeli, başlangıç taban tahmininin ($F_0(\mathbf{x})$) üzerine, her adımda kayıp fonksiyonunun negatif gradyanına uyarlayan M adet zayıf karar ağacının ($h_m(\mathbf{x})$) bir öğrenme oranı (η) ile ölçeklenerek eklenmesi prensibine dayanır:

$$\hat{y} = F_0(\mathbf{x}) + \sum_{m=1}^{M} \eta \cdot h_m(\mathbf{x})$$

Bu formülasyonda her yeni ağaç, kendisinden önceki modelin gideremediği artık hataları sıfıra yaklaştırmayı hedefler.

Yöntem her iterasyonda yanlılığı düşürdüğünden, ağaç sayısı fazla, öğrenme oranı yüksek veya ağaçlar derin olduğunda değişkenler arasındaki gerçek ilişkiden ziyade verideki gürültüyü, yani rastlantısal örüntüleri ezberleyerek aşırı uyuma yol açabilir (Friedman, 2001). Klasik gradyan artırma modeli zamanla optimize edilerek farklı algoritmalar geliştirilmiştir. Gradyan artırma tabanlı bu yeni modeller XGBoost, CatBoost ve LightGBM algoritmalarıdır.

XGBoost

2014 yılında Tianqi Chen tarafından geliştirilen ancak daha sonra 2016 yılında Chen & Guestrin tarafından yayınlanan makale ile literatüre giren optimize edilmiş gradyan artırma algoritmasıdır. Gradyan artırma sıralı ağaçların hatalarından öğrenen metotla çalışırken XGBoost, kayıp fonksiyonunun ikinci dereceden Taylor açılımını kullanarak hem gradyan hem de ikinci türev (Hessian) bilgisinden yararlanarak tahmin başarısı artar. Aşırıyı öğrenmeyi engelleyen ve eksik verilerin yönetimi açısından oldukça başarılı bir algoritmadır.

XGBoost, K adet karar ağacından oluşan topluluk modelini şu şekilde tanımlar:

$$\hat{y}_i = \sum_{k=1}^{K} f_k(\mathbf{x}_i), \quad f_k \in \mathcal{F}$$

Burada $\mathcal{F} = \{f(\mathbf{x}) = w_{q(\mathbf{x})}\}$, tüm olası regresyon ağaçlarının uzayıdır. $q: \mathbb{R}^p \to \{1,2,\dots,T\}$ fonksiyonu bir $\mathbf{x}$ girdi örneğini ağacın ilgili yaprak indeksine eşler; T yaprak sayısı, $w \in \mathbb{R}^T$ ise yaprakların sayısal çıktı ağırlık vektörüdür.

Geleneksel algoritmalar veriler büyüdükçe bilgisayarın işlemci ve bellek sınırlarını oldukça zorlamakta iken XGBoost kendi mimarisiyle oldukça hızlıdır. Oldukça büyük veri setlerinde tüm sürekli değişkenlerin alabileceği değerlerin hepsinin denenmesi imkansızdır bu nedenle algoritma, yüzdelik dilimlere ayırarak çalışır. XGBoost Hessian ağırlığına göre dilimlendirme yaparak bazı bölgelerde daha sık bazı bölgelerde daha seyrek bölünme noktaları oluşturur.

Veri setlerinde eksik veri ya da hatalı kodlamadan kaynaklı boşluklar olabilir. Algoritma bu değerler için ayrıca atama yapmayı gerektirmez; her bölünmede eksik değerlerin gideceği varsayılan yönü veriden öğrenir. Ayrıca ağaç desenli algoritmalarda verinin sıralanması zor bir görevdir, XGBoost'ta veri satır bazlı değil sütün bazlı olarak bellekte tutularak işlemci yükünü oldukça azaltmaktadır. Ayrıca bir diğer avantajı da aşırı öğrenmeye karşı mimarisi gereği dirençlidir. Modelin tüm bu avantajlı mimarisi hiperparametre optimizasyonuyla doğrudan ilişkilidir (Chen ve Guestrin, 2016).

Tablo 1: XGBoost hiperparametre optimizasyonu varsayılan değerleri

Adım Kategori	Parametre	Önerilen Arama Aralığı	Arama Ölçeği Tipi	Değer
1. Taban & Ağaç Sayısı	learning_rate	0.1 (Başlangıçta sabit)	Sabit	0.1
	n_estimators	1000 (Early stopping ile)	Sabit tavan	500 – 1500
	early_stopping_rounds	30 – 50	Sabit	50
2. Ağaç Derinliği & Ağırlık	max_depth	[3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]	Tamsayı (Doğrusal)	6
	min_child_weight	[1, 2, 3, 5, 7, 10]	Tamsayı (Doğrusal)	1
3. Bölünme Eşiği	gamma (min_split_loss)	[0.0, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0]	Sürekli (Ondalıklı)	0.0
4. Rastgele Örnekleme	subsample	[0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0]	Sürekli (Doğrusal)	1.0

	colsample_bytree	[0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0]	Sürekli (Doğrusal)	1.0
5. Düzenlileştirme (L1/L2)	reg_alpha (L1)	[0, 1e-3, 0.1, 1.0, 10.0]	Logaritmik	0.0
	reg_lambda (L2)	[0.1, 1.0, 5.0, 10.0, 50.0]	Logaritmik	1.0
6. Nihai Öğrenme Oranı	learning_rate	[0.01, 0.02, 0.03, 0.05]	Sürekli	0.01 – 0.03

Örnek Uygulama;

```
import numpy as np
from sklearn.datasets import make_classification
from sklearn.model_selection import train_test_split
from sklearn.metrics import classification_report, roc_auc_score
import xgboost as xgb
# 1. Sentetik Dengesiz Veri Seti Oluşturma (%90 Negatif, %10 Pozitif)
X, y = make_classification(
    n_samples=10000,
    n_features=20,
    n_informative=12,
    weights=[0.90, 0.10],
    random_state=42)
# 2. Eğitim, Doğrulama ve Test Kümelerine Ayırma
X_train, X_temp, y_train, y_temp = train_test_split(X, y, test_size=0.30, stratify=y, random_state=42)
X_val, X_test, y_val, y_test = train_test_split(X_temp, y_temp, test_size=0.50, stratify=y_temp, random_state=42)
# 3. Sınıf Dengesizlik Ağırlığının Hesaplanması
neg_count = np.sum(y_train == 0)
pos_count = np.sum(y_train == 1)
scale_weight = neg_count / pos_count
# 4. XGBoost Modelinin Tanımlanması
```

```
model = xgb.XGBClassifier(
    n_estimators=1000,
    learning_rate=0.03,
    max_depth=5,
    min_child_weight=3,
    gamma=0.2,
    subsample=0.8,
    colsample_bytree=0.8,
    reg_lambda=2.0,
    reg_alpha=0.5,
    scale_pos_weight=scale_weight,
    objective='binary:logistic',
    eval_metric='aucpr',          # Dengesiz veriler için PR-AUC metriği
    early_stopping_rounds=50,
    random_state=42,
    n_jobs=-1)
# 5. Modelin Doğrulama Seti ile Eğitilmesi
model.fit(
    X_train, y_train,
    eval_set=[(X_train, y_train), (X_val, y_val)],
    verbose=False)
# 6. Test Seti Üzerinde Tahmin ve Değerlendirme
y_pred_proba = model.predict_proba(X_test)[:, 1]
y_pred = (y_pred_proba >= 0.50).astype(int)
print(f"Optimal Ağaç Sayısı: {model.best_iteration}")
print(f"Test ROC-AUC Skoru: {roc_auc_score(y_test, y_pred_proba):.4f}")
print("\nSınıflandırma Raporu:")
print(classification_report(y_test, y_pred))
```

CatBoost

Yandex mühendisleri tarafından 2017 yılında açık kaynaklı olarak geliştirilen algoritma kategorik değişkenli veri setinde başarı gösterirken aşırı öğrenmeye karşı dirençlidir. Diğer gradyan artırma modellerinde sıklıkla karşılaşılan sorunlara çözüm bulmada daha başarılı yenilikler barındırır. Temel yeniliği, gradyan artırmada sık karşılaşılan hedef sızıntısı (target leakage) ve tahmin kayması (prediction shift) sorunlarına çözüm getirmesidir. Eğitim sürecindeki tahmin kaymasına ve kategori değişkenlerin ön işleme gerek kalmaksızın modelde kullanılması öne çıkan özellikleridir. Kategorik verilerin eğitilmesi sürecinde aşırı öğrenmeyi engellemek için matematiksel bir yöntem kullanılır. Veri setinde kategorik değişken sayısı fazla ve kapsamlı hiperparametre ayarı yapılmak istenmeyen durumlarda CatBoost algoritması tercih edilebilir.

1. Veri seti içindeki eğitim verisi rastgele bir $\sigma = (\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_n)$ permütasyonu ile sıralanır.
2. p. sıradaki bir gözlemin kategorik değeri sayısallaştırılırken, yalnızca o gözlemden önce gelen $(\sigma_1, \dots, \sigma_{p-1})$ gözlemlerin hedef değerleri hesaba katılır:

$$\hat{x}_k^p = \frac{\sum_{j=1}^{p-1} \mathbb{I}\left(x_{\sigma_j,k} = x_{\sigma_p,k}\right) \cdot y_{\sigma_j} + a \cdot P}{\sum_{j=1}^{p-1} \mathbb{I}\left(x_{\sigma_j,k} = x_{\sigma_p,k}\right) + a}$$

- $\mathbb{I}(\cdot)$: Gösterge fonksiyonu (aynı kategoriye sahip önceki gözlemler).
- P: Veri setinin genel hedef ortalaması (Prior / Önsel değer).
- $a > 0$: Önsel değerin ağırlığı (az gözlemli kategorilerde gürültüyü engelleyen yumuşatma parametresi).
- Bu işlem farklı rastgele permütasyonlar üzerinden tekrarlanarak değişkenin varyans azaltılmaya çalışılır (Prokhorenkova, Gusev, Vorobev, Dorogush ve Gulin, 2018).

Tablo 2: CatBoost hiperparametre optimizasyonu varsayılan değerleri

Parametre	Varsayılan Değer	Değer Aralığı	İşlevi ve Açıklama
iterations (n_estimators)	1000	[1,∞)	Toplam kurulacak simetrik karar ağacı sayısı.
learning_rate (eta)	Otomatik (Auto)	(0,1]	Veri setinin boyutuna ve iterasyon sayısına göre otomatik belirlenir (genellikle 0.03 - 0.1).
depth	6	[1,16]	Simetrik ağaçların derinliği (pratikte 4-10 arası kullanılır; 10 üzeri GPU gerektirir).
l2_leaf_reg	3.0	[0,∞)	Yaprak değerlerindeki L2 düzenlileştirme katsayısı.
border_count	254 (CPU) / 128 (GPU)	[1,65535]	Sürekli sayısal değişkenlerin bölüneceği histogram kutu sayısı.
random_strength	1.0	[0,∞)	Bölünme skorlarına eklenen rassal gürültü miktarı (aşırı uyumu engeller).
bagging_temperature	1.0	[0,∞)	Bayesyen örnekleme sıcaklığı (0 = örnekleme yok, 1 = standart Bayesyen).
loss_function	Problem tipine göre	—	Sınıflandırmada 'Logloss', regresyonda 'RMSE', çok sınıfta 'MultiClass'.
eval_metric	loss_function ile aynı	—	Erken durdurma (Early Stopping) takibinde kullanılan başarı metriği (örn. 'AUC', 'F1').

Örnek Uygulama;

```
from catboost import CatBoostClassifier, Pool
from sklearn.model_selection import train_test_split
from sklearn.metrics import roc_auc_score, classification_report
# 1. Örnek Veri Çerçevesi (Kategorik ve Sayısal Değişkenler Bir Arada)
data = pd.DataFrame({
    "Yas": [25, 45, 35, 50, 23, 60, 40, 31],
    "Gelir": [35000, 85000, 60000, 120000, 28000, 95000, 72000, 48000],
```

```
    "Egitim": ["Lisans", "Doktora", "Yuksek Lisans", "Lisans", "Onlisans", "Doktora", "Lisans", "Yuksek Lisans"],
    "Sehir": ["Ankara", "Istanbul", "Izmir", "Ankara", "Bursa", "Istanbul", "Ankara", "Izmir"],
    "Hedef": [0, 1, 0, 1, 0, 1, 1, 0] # Sınıflandırma hedefi})
X = data.drop(columns=["Hedef"])
y = data["Hedef"]
# Kategorik değişken sütun isimleri
cat_features = ["Egitim", "Sehir"]
# 2. Eğitim ve Test Ayrımı
X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(
    X, y, test_size=0.25, random_state=42, stratify=y)
# CatBoost Pool yapısı ile veriyi paketleme
train_pool = Pool(X_train, y_train, cat_features=cat_features)
test_pool = Pool(X_test, y_test, cat_features=cat_features)
# 3. Modelin Kurulması ve Eğitimi
model = CatBoostClassifier(
    iterations=500,
    learning_rate=0.05,
    depth=5,
    l2_leaf_reg=3.0,
    eval_metric="AUC",
    early_stopping_rounds=30,
    random_seed=42,
    verbose=100)
model.fit(train_pool, eval_set=test_pool, use_best_model=True)
# 4. Değerlendirme
y_pred_proba = model.predict_proba(test_pool)[:, 1]
y_pred = model.predict(test_pool)
print(f"\nTest AUC Skoru: {roc_auc_score(y_test, y_pred_proba):.4f}")
```

```
print("\nSınıflandırma Raporu:")
print(classification_report(y_test, y_pred))
# 5. Değişken Önem Düzeyleri (Feature Importance)
feature_importances = pd.Series(
    model.get_feature_importance(train_pool),
    index=X.columns).sort_values(ascending=False)
print("\n Değişken Önemi:\n", feature_importances)
```

LightGBM

Microsoft mühendisleri tarafından 2017 yılında büyük veri setlerinde eğitim süresini ve bellek kullanımını azaltmak amacıyla geliştirilmiş Gradyan artırma tabanlı bir algoritmadır. Algoritmanın adına da yansıyacak şeklide daha az bellek kullanımlıyla ve daha hızlı eğitilebilir olmasıyla öne çıkmaktadır. Geleneksel karar ağaç tabanlı algoritmalar sayısal değişkenli verilerde sıralama yapabilmek için tüm veri noktalarını gözden geçirir. LightGBM ise sürekli değişkenleri sınırlı sayıda kutucuğa (histogram) ayırır ve bölünme noktalarını kutucuk sınırlarında arar. Bu işlem bellek kullanımı önemli ölçüde düşürmektedir. Algoritma ayrıca gözlem sayısını azaltmak için Gradyan Tabanlı Tek Yönlü Örnekleme (GOSS), yüksek boyutlu seyrek verilerde değişken sayısını azaltmak için Dışlayıcı Değişken Paketleme (EFB) yöntemlerini kullanır. Büyük gradyanlı örnekler bilgi kazancına daha fazla katkı verdiğinden GOSS bunları korur. Model veri hacmini düşürürken doğruluk oranı benzer değerlerde kalmaktadır.

1. Gözlemler gradyanlarının mutlak değerine ($|g_i|$) göre büyükten küçüğe sıralanır.
2. En yüksek gradyana sahip ilk $\%a$ oranındaki örneklerin tamamı tutulur (A kümesi).
3. Geriye kalan küçük gradyanlı verilerin içinden rastgele $\%b$ oranında örnek seçilir (B kümesi).
4. Veri dağılımının orijinal dengesini korumak için, B kümesinden gelen küçük gradyanlı örneklerin ağırlığı $\frac{1-a}{b}$ katsayısı ile çarpılarak sisteme dahil edilir:

$$\tilde{g}_i = \begin{cases} g_i, & i \in A \\ \dfrac{1-a}{b} g_i, & i \in B \end{cases}$$

Sayısal verili değişkenlerin yoğun olduğu ve veri seti hacminin büyük olduğu durumlarda tercih edilebilir (Ke vd., 2017). Yaprak bazlı büyüme küçük veri

setlerinde aşırı uyuma yol açabildiğinden, yaprak sayısı ve yaprakta minimum örnek sayısı gibi hiperparametrelerle kontrol edilmelidir.

Tablo 3: LightGBM hiperparametre optimizasyonu varsayılan değerleri

Parametre (Scikit-Learn / Native)	Varsayılan Değer	Değer Aralığı	İşlevi ve Açıklama
num_leaves	31	[2,∞)	Ağaç başına maksimum yaprak sayısı. Model karmaşıklığını kontrol eden en kritik parametredir.
max_depth	-1 (Sınırsız)	[−1,∞)	Ağaç derinliği sınırı. Aşırı uyumu önlemek için genellikle 5-10 arasına sınırlandırılır.
learning_rate	0.1	(0,1]	Büzülme katsayısı (genellikle 0.01 - 0.05 arasına çekilir).
n_estimators (num_iterations)	100	[1,∞)	İnşa edilecek ağaç sayısı (Early Stopping ile optimize edilir).
min_child_samples (min_data_in_leaf)	20	[1,∞)	Bir yaprakta bulunması gereken minimum veri sayısı (Aşırı uyumu engeller).
subsample (bagging_fraction)	1.0	(0,1]	Rastgele satır örnekleme oranı (subsample_freq > 0 gerektirir).
colsample_bytree (feature_fraction)	1.0	(0,1]	Her ağaçta rastgele seçilecek sütun/ değişken oranı.
reg_alpha	0.0	[0,∞)	L1 düzenlileştirme (Lasso) terimi.
reg_lambda	0.0	[0,∞)	L2 düzenlileştirme (Ridge) terimi.
max_bin	255	[2,∞)	Sürekli değişkenlerin bölüneceği maksimum histogram kutu sayısı.

Yaprak odaklı büyümede aşırı uyumu önlemek için $2^{max_depth} > num_leaves$ ilişkisi korunmalıdır. Örneğin max_depth = 3 ise num_leaves en fazla $2^3 = 8$ (tercihen $30 - 40$) seçilmelidir.

Örnek Uygulama;

```
import lightgbm as lgb
import numpy as np
import pandas as pd
from sklearn.datasets import make_classification
from sklearn.model_selection import train_test_split
from sklearn.metrics import roc_auc_score, classification_report
# 1. Sentetik Tabüler Veri Üretimi
X, y = make_classification(
```

```
    n_samples=50000,
    n_features=25,
    n_informative=15,
    n_redundant=5,
    weights=[0.80, 0.20],
    random_state=42)
feature_names = [f"feat_{i}" for i in range(X.shape[1])]
X_df = pd.DataFrame(X, columns=feature_names)
# 2. Eğitim ve Test Ayrımı
X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(
    X_df, y, test_size=0.20, stratify=y, random_state=42)
# 3. LightGBM Sınıflandırıcısının Kurulması
model = lgb.LGBMClassifier(
    n_estimators=1500,
    learning_rate=0.03,
    num_leaves=31,
    max_depth=6,
    min_child_samples=30,
    subsample=0.8,
    subsample_freq=1,
    colsample_bytree=0.8,
    reg_alpha=0.1,
    reg_lambda=1.0,
    random_state=42,
    n_jobs=-1)
# 4. Erken Durdurma (Early Stopping) ile Eğitim
callbacks = [
    lgb.early_stopping(stopping_rounds=50, verbose=False),
    lgb.log_evaluation(period=200)]
model.fit(
```

```
    X_train, y_train,
    eval_set=[(X_test, y_test)],
    eval_metric="auc",
    callbacks=callbacks)
# 5. Test Değerlendirmesi
y_pred_proba = model.predict_proba(X_test)[:, 1]
y_pred = model.predict(X_test)
print(f"\nTest AUC Skoru: {roc_auc_score(y_test, y_pred_proba):.4f}")
print("\nSınıflandırma Raporu:")
print(classification_report(y_test, y_pred))
# 6. En Önemli 5 Değişken
importance_df = pd.DataFrame({
    'Feature': feature_names,
    'Importance': model.feature_importances_
}).sort_values('Importance', ascending=False)
print("\nEn Önemli İlk 5 Değişken:\n", importance_df.head(5))
```

Kaynaklar

Hastie, T., Tibshirani, R., & Friedman, J. (2009). *The elements of statistical learning: Data mining, inference, and prediction* (2nd ed.). New York, NY: Springer. doi:10.1007/978-0-387-84858-7

Bishop, C. M. (2006). *Pattern recognition and machine learning*. New York, NY: Springer.

Chapelle, O., Schölkopf, B., & Zien, A. (Eds.). (2006). *Semi-supervised learning*. Cambridge, MA: MIT Press. doi:10.7551/mitpre ss/9780262 033589.001.0001

Sutton, R. S., & Barto, A. G. (2018). *Reinforcement learning: An introduction* (2nd ed.). Cambridge, MA: The MIT Press.

Haykin, S. (2009). *Neural networks and learning machines* (3rd ed.). Upper Saddle River, NJ: Pearson Education.

Quinlan, J. R. (1993). *C4.5: Programs for machine learning*. San Mateo, CA: Morgan Kaufmann Publishers.

Breiman, L. (2001). Random forests. *Machine Learning*, *45*(1), 5–32. doi:10.1023/A:1010933404324

Cortes, C., & Vapnik, V. (1995). Support-vector networks. *Machine Learning*, *20*(3), 273–297. doi:10.1007/BF00994018

Cover, T., & Hart, P. (1967). Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Transactions on Information Theory*, *13*(1), 21–27. doi:10.1109/TIT.1967.1053964

Friedman, J. H. (2001). Greedy function approximation: A gradient boosting machine. *The Annals of Statistics*, *29*(5), 1189–1232. doi:10.1214/aos/1013203451

Ke, G., Meng, Q., Finley, T., Wang, T., Chen, W., Ma, W., . . . Liu, T. Y. (2017). LightGBM: A highly efficient gradient boosting decision tree. In I. Guyon, U. V. Luxburg, S. Bengio, H. Wallach, R. Fergus, S. Vishwanathan, & R. Garnett (Eds.), *Advances in neural information processing systems: Vol. 30* (pp. 3146–3154). Red Hook, NY: Curran Associates.

Prokhorenkova, L., Gusev, G., Vorobev, A., Dorogush, A. V., & Gulin, A. (2018). CatBoost: Unbiased boosting with categorical features. In S. Bengio, H. Wallach, H. Larochelle, K. Grauman, N. Cesa-Bianchi, & R. Garnett (Eds.), *Advances in neural information processing systems: Vol. 31* (pp. 6638–6648). Red Hook, NY: Curran Associates.

Chen, T., & Guestrin, C. (2016). XGBoost: A scalable tree boosting system. In *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining* (pp. 785–794). New York, NY: ACM. doi:10.1145/2939672.2939785

Cox, D. R. (1958). The regression analysis of binary sequences. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, *20*(2), 215–242. doi:10.1111/j.2517-6161.1958.tb00292.x

Nelder, J. A., & Wedderburn, R. W. M. (1972). Generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (General)*, *135*(3), 370–384. doi:10.2307/2344614

BÖLÜM 32

Çocuklarda Akut Apandisitin Tanısında Güncel İnflamatuvar Belirteçler

Fatma Özcan Sıkı[1]

[1] Doç. Dr., Orcid:0000-0002-4461-3461

1. Giriş

Akut apandisit, çocukluk çağında en sık görülen cerrahi acil durumlardan biri olup, çocuk cerrahisi pratiğinde en yaygın acil abdominal cerrahi nedenini oluşturmaktadır. Erken tanı ve uygun tedavi ile komplikasyon oranları önemli ölçüde azaltılabilmesine rağmen, özellikle küçük çocuklarda ve atipik klinik bulgularla başvuran hastalarda tanı halen güçlük yaratabilmektedir (Staab et al., 2022; Malia et al., 2021).

Akut apandisit tanısı temel olarak anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bununla birlikte çocuklarda klinik bulguların erişkinlere göre daha değişken olması, iletişim güçlükleri ve birçok hastalığın apandisiti taklit edebilmesi nedeniyle tanısal hata oranları halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (Staab et al., 2022). Yanlış negatif değerlendirmeler perforasyon riskini artırırken, yanlış pozitif tanılar gereksiz cerrahi girişimlere yol açabilmektedir.

Akut apandisitin patogenezinde lümen obstrüksiyonunu takiben gelişen inflamatuvar yanıt merkezi rol oynamaktadır. Apandiks duvarında başlayan lokal inflamasyon zamanla sistemik inflamatuvar yanıta dönüşmekte ve bu süreç periferik kanda ölçülebilen birçok hematolojik ve biyokimyasal değişikliğe neden olmaktadır. Bu nedenle uzun yıllardır lökosit sayısı, nötrofil oranı ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi akut apandisit tanısında kullanılan temel laboratuvar parametreleri arasında yer almaktadır (Hodge et al., 2021).

Son yıllarda tam kan sayımından kolaylıkla elde edilebilen ve sistemik inflamasyonu daha kapsamlı şekilde yansıttığı düşünülen yeni inflamatuvar indeksler ön plana çıkmıştır. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), lenfosit-monosit oranı (LMR), eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) bu belirteçlerin başlıcalarıdır. Bu indekslerin yalnızca inflamasyonun varlığını değil, aynı zamanda inflamatuvar yanıtın şiddetini de yansıtabileceği düşünülmektedir (Furuncuoğlu et al., 2016; Luo et al., 2019).

Sistemik immün inflamasyon indeksi, nötrofil, trombosit ve lenfosit sayılarını birlikte değerlendiren bütüncül bir inflamasyon göstergesi olup son yıllarda enfeksiyon, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve çeşitli inflamatuvar süreçlerde yaygın olarak araştırılmaktadır (Shi et al., 2022; Li et al., 2022). Benzer şekilde sistemik inflamatuvar yanıt indeksi de nötrofil, monosit ve lenfosit parametrelerini bir araya getirerek inflamatuvar yükün değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Çocuklarda akut apandisit alanında yapılan çalışmalar, bu indekslerin tanısal doğruluğu artırabileceğini ve mevcut laboratuvar parametrelerine ek katkı sağlayabileceğini göstermektedir (Siki et al., 2023; Yeliz & Cüneyt, 2022).

Bu bölümde akut apandisitte gelişen inflamatuvar yanıtın biyolojik temelleri ele alınacak, klasik laboratuvar belirteçleri ile yeni nesil inflamatuvar indeksler güncel literatür ışığında değerlendirilecek ve özellikle sistemik immün inflamasyon indeksinin çocuklarda akut apandisit tanısındaki yeri ayrıntılı olarak incelenecektir.

2. Akut Apandisitin Epidemiyolojisi

Akut apandisit, çocukluk çağında en sık görülen cerrahi acillerden biri olup, appendektomi çocuk cerrahisi pratiğinde en sık uygulanan acil operasyonlardan biridir. Yaşam boyu akut apandisit gelişme riski yaklaşık %7–8 olarak bildirilmektedir. Hastalık her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, çocukluk ve adölesan dönemde belirgin bir insidans artışı göstermektedir (Malia et al., 2021).

Akut apandisit yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde oldukça nadir görülürken, okul çağı ve adölesan dönemde sıklığı artmaktadır. En yüksek insidansın 10–19 yaş arasında görüldüğü bildirilmektedir. Erkek çocuklarda kızlara göre bir miktar daha sık görülmekle birlikte bu fark yaş gruplarına göre değişkenlik gösterebilmektedir (Staab et al., 2022).

Çocukluk çağında akut apandisitin en önemli özelliklerinden biri tanısal gecikmeye bağlı yüksek perforasyon oranlarıdır. Özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda hastalığın klasik klinik bulgularla seyretmemesi, semptomların ifade edilmesindeki güçlükler ve diğer enfeksiyöz veya gastrointestinal hastalıklarla karışabilmesi nedeniyle tanı gecikebilmektedir. Bu yaş grubunda perforasyon oranlarının %30–80 arasında değişebildiği bildirilmektedir. Yaş arttıkça tanısal doğruluk yükselmekte ve perforasyon oranları azalmaktadır (Staab et al., 2022).

Son yıllarda ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen akut apandisit tanısı halen önemli ölçüde klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda negatif appendektomi oranlarının azaltılmasına rağmen yanlış tanı ve gecikmiş tanı problemlerinin tamamen ortadan kalkmadığı gösterilmiştir (Malia et al., 2021). Bu nedenle laboratuvar parametreleri ve biyobelirteçler tanısal sürecin önemli bileşenleri olarak kabul edilmektedir.

Akut apandisitin klinik spektrumu basit inflamasyondan gangrenöz ve perfore apandisite kadar geniş bir yelpazede değişmektedir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde gelişen sistemik inflamatuvar yanıt daha belirgin hale gelmekte ve periferik kan parametrelerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bu durum, inflamatuvar belirteçlerin yalnızca tanısal amaçla değil, aynı zamanda hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir (Hodge et al., 2021).

Günümüzde akut apandisit tanısında kullanılan laboratuvar belirteçlerinin temel amacı; erken dönemde tanısal doğruluğu artırmak, komplikasyon gelişme riskini öngörmek ve gereksiz cerrahi girişimleri azaltmaktır. Özellikle son yıllarda tam kan sayımından elde edilen inflamatuvar indekslerin kullanıma girmesiyle birlikte, akut apandisit tanısında daha objektif ve kolay uygulanabilir yöntemlere yönelik ilgi artmıştır (Siki et al., 2023).

Çocukluk çağında akut apandisit halen önemli bir morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi, riskli hasta gruplarının tanınması ve tanısal araçların etkin kullanımı erken tanı ve uygun tedavi açısından büyük önem taşımaktadır.

3. Akut Apandisitte İnflamasyonun Patofizyolojisi

Akut apandisit, apendiks lümeninin obstrüksiyonu sonrasında gelişen progresif inflamatuvar bir süreçtir. Fekalitler, lenfoid hiperplazi, parazitler, yabancı cisimler ve nadiren neoplazmlar lümen obstrüksiyonuna neden olabilmektedir. Obstrüksiyonun ardından apendiks içerisinde mukus sekresyonu devam etmekte, intralüminal basınç artmakta ve venöz dönüş bozulmaktadır. Sürecin ilerlemesiyle birlikte mukozal iskemi, bakteriyel çoğalma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ortaya çıkmaktadır (Hodge et al., 2021).

Akut inflamasyonun başlamasıyla birlikte apendiks duvarında başta nötrofiller olmak üzere çeşitli immün hücreler birikmeye başlar. Histopatolojik olarak akut apandisitin temel özelliği, nötrofillerin muskularis propriaya infiltrasyonudur. Hastalık ilerledikçe inflamatuvar yanıt lokal sınırları aşarak sistemik dolaşıma yansımakta ve periferik kan hücrelerinde belirgin değişiklikler meydana gelmektedir (Malia et al., 2021).

İnflamatuvar süreç sırasında çeşitli sitokinler ve kemokinler salınmaktadır. Özellikle interlökin-1β (IL-1β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) gibi proinflamatuvar mediyatörler akut faz yanıtının gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu mediyatörler kemik iliğinde nötrofil üretimini artırırken, periferik dolaşımda nötrofil aktivasyonuna ve inflamasyon bölgesine göçüne neden olmaktadır. Sonuç olarak akut apandisitli hastalarda sıklıkla lökositoz ve nötrofili gözlenmektedir (Hodge et al., 2021).

Sistemik inflamatuvar yanıtın bir diğer önemli özelliği ise relatif lenfopenidir. Akut stres ve inflamasyon sırasında artan kortizol düzeyleri ile birlikte lenfositlerde apoptoz gelişmekte ve periferik kandaki lenfosit sayısı azalmaktadır. Bu nedenle akut apandisitli hastalarda yalnızca nötrofil sayısındaki artış değil, aynı zamanda lenfosit sayısındaki azalma da inflamatuvar sürecin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Nötrofil ve lenfosit sayılarındaki bu karşıt değişim, son yıllarda yaygın olarak kullanılan nötrofil-lenfosit oranının (NLR) biyolojik temelini oluşturmaktadır (Luo et al., 2019).

Trombositler de akut inflamasyon sırasında aktif rol oynamaktadır. Geleneksel olarak yalnızca hemostazdan sorumlu hücreler olarak kabul edilen trombositlerin, günümüzde inflamasyonun düzenlenmesinde önemli görevleri olduğu bilinmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle trombosit aktivasyonu artmakta, çeşitli büyüme faktörleri ve inflamatuvar mediyatörler salgılanmaktadır. Bu durum trombosit sayısı ve trombosit fonksiyonlarında değişikliklere yol açabilmektedir. Trombosit sayısının lenfosit sayısına oranlanmasıyla elde edilen trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve trombosit hacmini değerlendiren ortalama trombosit hacmi (MPV) bu mekanizmalar temelinde araştırılmaktadır (Bilici et al., 2011; Furuncuoğlu et al., 2016).

Monositler de akut inflamatuvar süreçte önemli rol oynayan hücrelerdir. Doku hasarına yanıt olarak aktive olan monositler inflamasyon bölgesine göç ederek makrofajlara dönüşmekte ve çeşitli sitokinlerin salınımına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle lenfosit-monosit oranı (LMR) ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) gibi monosit temelli parametreler de son yıllarda inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır (Li et al., 2022).

Akut apandisitte meydana gelen inflamatuvar yanıt, tek bir hücre serisindeki değişikliklerle tam olarak açıklanamayacak kadar karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle son yıllarda farklı hücre serilerini birlikte değerlendiren kombine inflamatuvar indeksler geliştirilmiştir. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), nötrofil, trombosit ve lenfosit sayılarını aynı formülde bir araya getirerek inflamatuvar yanıtı daha kapsamlı şekilde değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Benzer şekilde sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) de nötrofil, monosit ve lenfosit parametrelerini birlikte kullanmaktadır. Bu indekslerin teorik avantajı, inflamasyonun farklı bileşenlerini aynı anda yansıtabilmeleridir (Fois et al., 2020; Hamad et al., 2022).

Günümüzde akut apandisitte inflamatuvar yanıtın daha iyi anlaşılması, yalnızca hastalığın patofizyolojisinin açıklanmasına katkı sağlamamakta; aynı zamanda yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesi ve tanısal doğruluğun artırılması açısından da önemli fırsatlar sunmaktadır. Özellikle hemogramdan kolaylıkla elde edilebilen inflamatuvar indeksler, hızlı, ucuz ve erişilebilir olmaları nedeniyle çocukluk çağı akut apandisitinde giderek daha fazla ilgi görmektedir (Siki et al., 2023).

4. Klasik Laboratuvar Belirteçleri

Akut apandisit tanısında laboratuvar incelemeleri, klinik değerlendirme ve görüntüleme yöntemlerini tamamlayan önemli araçlar arasında yer almaktadır. Her ne kadar akut apandisit tanısını tek başına kesinleştirebilecek bir laboratuvar parametresi bulunmasa da, inflamatuvar belirteçler tanısal doğruluğun artırılmasında ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde önemli katkı sağlamaktadır. Günümüzde en sık kullanılan klasik laboratuvar belirteçleri

lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve C-reaktif protein (CRP) düzeyidir (Hodge et al., 2021).

Bu parametrelerin kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli ve hızlı sonuç veren testler olması günlük klinik pratikte yaygın kullanılmalarını sağlamaktadır. Bununla birlikte her bir belirtecin kendine özgü avantajları ve sınırlılıkları bulunmaktadır.

4.1. Lökosit Sayısı

Lökositoz, akut apandisitte en sık karşılaşılan laboratuvar bulgularından biridir. Apandiks duvarında başlayan inflamatuvar süreç sonucunda kemik iliğinde granülosit üretimi artmakta ve periferik dolaşımda lökosit sayısında yükselme meydana gelmektedir. Bu nedenle tam kan sayımında saptanan lökositoz, uzun yıllardır akut apandisit tanısında kullanılan temel parametrelerden biri olmuştur (Malia et al., 2021).

Çocuklarda akut apandisitli hastaların önemli bir kısmında lökosit yüksekliği saptanmasına rağmen, normal lökosit sayısı akut apandisit tanısını dışlamamaktadır. Özellikle erken evredeki olgularda veya bazı perforasyon gelişmiş hastalarda lökosit değerleri normal sınırlarda bulunabilmektedir. Benzer şekilde birçok enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkta da lökositoz görülebileceğinden, bu parametrenin özgüllüğü sınırlıdır (Staab et al., 2022).

Bununla birlikte lökosit sayısı halen akut apandisit değerlendirmesinde ilk bakılan laboratuvar parametrelerinden biri olmayı sürdürmektedir ve çoğu klinik skorlama sisteminin içerisinde yer almaktadır.

4.2. Nötrofil Sayısı ve Nötrofil Yüzdesi

Akut bakteriyel inflamasyonun en karakteristik laboratuvar bulgularından biri nötrofil artışıdır. Akut apandisitte inflamasyonun başlamasıyla birlikte nötrofiller inflamasyon bölgesine yönelmekte ve periferik kanda nötrofil sayısında belirgin yükselme meydana gelmektedir.

Çeşitli çalışmalarda nötrofil yüzdesinin ve mutlak nötrofil sayısının akut apandisit tanısında lökosit sayısından daha değerli olabileceği gösterilmiştir (Malia et al., 2021). Özellikle sola kayma ile birlikte görülen nötrofili, aktif inflamatuvar sürecin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Nötrofil sayısındaki artışın klinik önemi yalnızca tanı ile sınırlı değildir. Bazı çalışmalarda yüksek nötrofil değerlerinin komplike apandisit, gangrenöz apandisit ve perforasyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu ilişkinin tüm çalışmalarda tutarlı şekilde gösterilememesi nedeniyle tek başına prognostik bir belirteç olarak kullanımı sınırlıdır (Hodge et al., 2021).

Nötrofil sayısı günümüzde NLR, SII ve SIRI gibi birçok yeni inflamatuvar indeksin de temel bileşenlerinden birini oluşturmaktadır.

4.3. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, karaciğerde sentezlenen ve akut faz yanıtının en önemli biyokimyasal belirteçlerinden biri olan bir proteindir. İnflamatuvar süreç sırasında özellikle IL-6 başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin etkisiyle sentezi artmaktadır.

Akut apandisitte CRP düzeyleri genellikle semptomların başlamasından sonraki ilk saatlerde yükselmeye başlamakta ve inflamasyonun ilerlemesiyle birlikte daha belirgin hale gelmektedir. Bu nedenle erken evredeki apandisitlerde CRP normal bulunabilirken, komplike veya perforasyon gelişmiş olgularda yüksek değerlere ulaşabilmektedir (Hodge et al., 2021).

Tek başına CRP'nin tanısal doğruluğu sınırlı olmakla birlikte, lökosit ve nötrofil değerleri ile birlikte değerlendirildiğinde akut apandisit tanısına önemli katkı sağlamaktadır. Çeşitli çalışmalarda normal lökosit ve normal CRP düzeylerinin birlikte bulunmasının akut apandisit olasılığını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Malia et al., 2021).

Ayrıca CRP düzeyleri hastalığın şiddeti ile de ilişkilendirilmektedir. Perfore apandisit, apse oluşumu ve yaygın peritonit gibi komplike olgularda CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle CRP yalnızca tanısal değil, aynı zamanda prognostik bir belirteç olarak da değerlendirilmektedir (Hodge et al., 2021).

Klasik Belirteçlerin Sınırlılıkları

Lökosit, nötrofil ve CRP akut apandisit tanısında halen yaygın olarak kullanılmasına rağmen, bu parametrelerin önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle bu belirteçlerin hiçbiri akut apandisite özgü değildir ve birçok enfeksiyöz veya inflamatuvar durumda yükselebilmektedir. Ayrıca erken evredeki hastalarda normal değerler saptanabilmekte, bazı komplike olgularda ise beklenenden farklı sonuçlar elde edilebilmektedir.

Bu nedenle son yıllarda araştırmacılar, inflamatuvar yanıtı daha kapsamlı şekilde değerlendirebilecek ve tanısal doğruluğu artırabilecek yeni biyobelirteçlere yönelmişlerdir. Özellikle tam kan sayımından kolaylıkla hesaplanabilen inflamatuvar indeksler, maliyet etkin olmaları ve ek laboratuvar incelemesi gerektirmemeleri nedeniyle giderek daha fazla ilgi çekmektedir (Siki et al., 2023).

Bu gelişmeler sonucunda nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), lenfosit-monosit oranı (LMR), ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) gibi yeni nesil inflamatuvar göstergeler akut apandisit tanısında araştırılmaya başlanmıştır.

5. Hemogram Tabanlı Yeni İnflamatuvar İndeksler

Akut apandisit tanısında lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi ve CRP gibi klasik inflamatuvar belirteçler uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu parametrelerin tanısal doğruluğunun sınırlı olması ve tek başlarına yeterli duyarlılık ile özgüllük sağlayamamaları nedeniyle yeni biyobelirteç arayışları gündeme gelmiştir. Son yıllarda tam kan sayımından elde edilen ve herhangi bir ek maliyet gerektirmeyen inflamatuvar indeksler, akut apandisit tanısında giderek daha fazla araştırılmaktadır (Hodge et al., 2021).

Bu indekslerin temel avantajı, inflamatuvar yanıtın farklı bileşenlerini aynı anda değerlendirebilmeleridir. Böylece yalnızca bir hücre grubundaki değişiklik yerine inflamasyonun sistemik etkileri daha kapsamlı şekilde analiz edilebilmektedir.

5.1. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR)

Nötrofil-lenfosit oranı (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR), periferik kandaki mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmektedir.

Akut inflamasyon sırasında nötrofil sayısında artış meydana gelirken, stres yanıtına bağlı olarak lenfosit sayısında azalma görülmektedir. Bu nedenle NLR, inflamatuvar yanıtın şiddetini tek başına nötrofil veya lenfosit sayısından daha iyi yansıtabilmektedir (Luo et al., 2019).

Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada NLR'nin akut apandisit tanısında yararlı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca bazı araştırmalarda yüksek NLR değerlerinin komplike ve perfore apandisit ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte literatürde farklı eşik değerlerin kullanılması nedeniyle klinik uygulamada standart bir kesim noktası henüz belirlenememiştir (Hodge et al., 2021).

NLR'nin en önemli avantajları:

- Kolay hesaplanabilmesi
- Ek maliyet gerektirmemesi
- Hızlı sonuç vermesi
- Yaygın erişilebilir olmasıdır.

5.2. Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR)

Trombosit-lenfosit oranı (Platelet-to-Lymphocyte Ratio, PLR), trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmaktadır.

Trombositler inflamatuvar süreçte aktif rol oynayan hücrelerdir. Sitokin salınımı, hücresel etkileşimler ve immün yanıtın düzenlenmesinde görev

almaktadırlar. Akut inflamasyon sırasında trombosit aktivasyonunun artması ve lenfosit sayısındaki azalma PLR değerlerinde yükselmeye yol açabilmektedir (Furuncuoğlu et al., 2016).

PLR'nin akut apandisit tanısındaki değeri konusunda literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda tanısal katkı sağladığı gösterilirken, bazı araştırmalarda NLR ve SII gibi diğer indekslere göre daha düşük performans gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle PLR'nin tek başına kullanılmasından ziyade diğer laboratuvar parametreleri ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

5.3. Lenfosit-Monosit Oranı (LMR)

Lenfosit-monosit oranı (Lymphocyte-to-Monocyte Ratio, LMR), mutlak lenfosit sayısının mutlak monosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmaktadır.

Monositler inflamatuvar süreç boyunca aktif rol alan hücrelerdir ve doku hasarına yanıt olarak makrofajlara dönüşerek sitokin üretimine katkıda bulunurlar. Akut inflamasyon sırasında monosit sayısında artış meydana gelirken lenfosit sayısındaki azalma ile birlikte LMR değerlerinde düşüş görülebilmektedir (Luo et al., 2019).

LMR'nin akut apandisit tanısındaki rolü NLR ve SII kadar yaygın araştırılmış değildir. Ancak mevcut çalışmalar bu parametrenin inflamasyonun değerlendirilmesinde yardımcı olabileceğini göstermektedir.

5.4. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

Eritrosit dağılım genişliği (Red Cell Distribution Width, RDW), eritrositlerin hacimsel değişkenliğini gösteren bir parametredir. Geleneksel olarak anemilerin değerlendirilmesinde kullanılmasına rağmen son yıllarda inflamasyon ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

İnflamatuvar sitokinlerin eritropoezi etkilemesi ve eritrosit yaşam süresinde değişikliklere yol açması nedeniyle RDW değerlerinde artış meydana gelebilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve çeşitli inflamatuvar durumlarda RDW'nin prognostik değer taşıdığı bildirilmiştir (Gunduz et al., 2020).

Akut apandisit alanındaki çalışmalar sınırlı olmakla birlikte RDW'nin bazı hasta gruplarında tanısal katkı sağlayabileceği öne sürülmektedir. Ancak mevcut veriler bu parametrenin tek başına güvenilir bir belirteç olarak kullanılmasını desteklememektedir.

5.5. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Ortalama trombosit hacmi (Mean Platelet Volume, MPV), trombositlerin ortalama büyüklüğünü gösteren bir parametredir ve trombosit aktivasyonu hakkında bilgi vermektedir.

İnflamatuvar süreçlerde trombosit tüketimi ve üretimindeki değişiklikler MPV değerlerini etkileyebilmektedir. Akut apandisitli çocuklarda MPV'nin tanısal değerini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmalarda MPV düzeylerinin düşük olduğu gösterilirken, bazı çalışmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır (Bilici et al., 2011).

Bu nedenle MPV'nin akut apandisit tanısındaki rolü halen tartışmalıdır. Bununla birlikte düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte değerlendirilmeye devam edilmektedir.

Yeni Nesil İnflamatuvar İndekslerin Genel Değerlendirmesi

Hemogram tabanlı inflamatuvar indekslerin ortak avantajı, rutin tam kan sayımından ek maliyet gerektirmeden elde edilebilmeleridir. Bu parametreler inflamatuvar yanıtın farklı bileşenlerini birlikte değerlendirdikleri için teorik olarak klasik laboratuvar belirteçlerinden daha fazla bilgi sağlayabilmektedir.

Bununla birlikte NLR, PLR, LMR, RDW ve MPV gibi parametreler tek başlarına tanı koydurucu değildir. Günümüzde bu indekslerin klinik değerlendirme, görüntüleme yöntemleri ve diğer laboratuvar bulguları ile birlikte kullanılması önerilmektedir (Hodge et al., 2021).

Son yıllarda bu parametrelerin bir adım ötesine geçilerek, nötrofil, trombosit, lenfosit ve monosit sayılarını aynı formülde bir araya getiren daha kompleks inflamatuvar indeksler geliştirilmiştir. Bunlar arasında özellikle Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII) ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI), akut apandisit tanısında en fazla dikkat çeken yeni belirteçler arasında yer almaktadır (Siki et al., 2023).

6. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)

Son yıllarda inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesinde yalnızca tek bir hematolojik parametreye dayanan yaklaşımların yetersiz kalabileceği düşüncesiyle, farklı hücre serilerini birlikte değerlendiren kombine indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler arasında en fazla dikkat çeken parametrelerden biri Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (Systemic Immune-Inflammation Index, SII)'dir. İlk olarak onkolojik hastalarda prognostik bir belirteç olarak tanımlanan SII, günümüzde enfeksiyöz hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, yoğun bakım uygulamaları ve çeşitli akut inflamatuvar durumlarda yaygın şekilde araştırılmaktadır (Shi et al., 2022; Fois et al., 2020).

SII'nin en önemli avantajı, inflamatuvar yanıtın üç temel hücresel bileşenini aynı anda değerlendirebilmesidir. Böylece yalnızca inflamasyonun varlığı değil, inflamatuvar yanıt ile immün sistem arasındaki denge hakkında da bilgi sağladığı düşünülmektedir.

6.1. SII'nin Hesaplanması

SII aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır:

SII = \frac{Nötrofil\ Sayısı \times Trombosit\ Sayısı} {Lenfosit\ Sayısı}

Bu formülde:

- Nötrofil sayısı inflamatuvar aktivasyonu,
- Trombosit sayısı inflamasyon ve trombosit aktivasyonunu,
- Lenfosit sayısı ise immün regülasyonu temsil etmektedir.

Nötrofil ve trombosit sayılarındaki artış ile lenfosit sayısındaki azalma birlikte değerlendirildiğinde, sistemik inflamatuvar yük daha kapsamlı biçimde ortaya konabilmektedir (Luo et al., 2019).

SII'nin hesaplanması için herhangi bir ek laboratuvar incelemesine ihtiyaç duyulmaması, rutin tam kan sayımından kolaylıkla elde edilebilmesi ve ek maliyet oluşturmaması önemli avantajları arasında yer almaktadır.

6.2. SII'nin Biyolojik Temeli

Akut apandisitte inflamatuvar yanıtın başlamasıyla birlikte nötrofil aktivasyonu belirgin şekilde artmaktadır. Nötrofiller inflamasyon bölgesine göç ederek bakteriyel eliminasyon ve doku yanıtında önemli rol üstlenmektedir. Bunun yanında inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle trombosit aktivasyonu artmakta ve trombositler çeşitli mediyatörler aracılığıyla inflamatuvar sürece katkıda bulunmaktadır.

Öte yandan akut stres ve inflamasyona bağlı olarak lenfosit sayılarında azalma meydana gelmektedir. Bu nedenle yüksek nötrofil ve trombosit sayıları ile düşük lenfosit sayılarının birlikte değerlendirilmesi, inflamatuvar yanıtın şiddetini tek başına herhangi bir parametreden daha iyi yansıtabilmektedir (Furuncuoğlu et al., 2016).

SII'nin teorik üstünlüğü de bu noktada ortaya çıkmaktadır. NLR yalnızca nötrofil ve lenfositleri, PLR ise trombosit ve lenfositleri değerlendirmektedir. SII ise inflamasyonun üç önemli hücresel bileşenini aynı formülde birleştirerek daha bütüncül bir yaklaşım sunmaktadır.

6.3. Çocuklarda Akut Apandisit Tanısında SII

SII'nin akut apandisit tanısındaki rolü son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaktadır. Özellikle çocukluk çağında akut apandisit tanısının güç olabilmesi ve mevcut laboratuvar belirteçlerinin sınırlılıkları nedeniyle bu parametreye yönelik ilgi artmıştır.

Yeliz ve Cüneyt tarafından gerçekleştirilen çalışmada SII'nin çocuklarda akut apandisit tanısında yararlı bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (Yeliz & Cüneyt,

2022). Benzer şekilde farklı hasta gruplarında yapılan araştırmalar da inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesinde SII'nin önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir.

SII'nin akut apandisitteki en önemli avantajlarından biri, yalnızca inflamasyonun varlığını değil aynı zamanda inflamatuvar yükü de yansıtabilmesidir. Bu nedenle bazı çalışmalarda komplike ve perfore apandisit olgularında daha yüksek SII değerleri bildirilmektedir. Ancak mevcut literatürde kullanılan eşik değerlerin farklı olması nedeniyle kesin bir kesim noktası henüz belirlenememiştir.

6.4. Çocuklarda Akut Apandisit Tanısında SII ve SIRI: Kendi Deneyimimiz

Çocuklarda akut apandisit tanısında SII ve SIRI'nin değerini araştıran çalışmalardan biri de Siki ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Siki et al., 2023). Bu çalışmada akut apandisit tanısı alan çocuk hastalar ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve hem SII hem de SIRI değerlerinin akut apandisit grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.

Araştırmacılar, bu indekslerin özellikle rutin hemogram parametrelerinden kolaylıkla elde edilebilmesi nedeniyle klinik uygulamada kullanılabilecek pratik biyobelirteçler olduğunu vurgulamışlardır. Çalışma sonuçları, SII ve SIRI'nin akut apandisit tanısında klasik laboratuvar parametrelerine ek katkı sağlayabileceğini göstermiştir.

Bu bulgular, akut apandisit tanısında inflamasyonun farklı bileşenlerini birlikte değerlendiren indekslerin önemini desteklemektedir. Özellikle çocukluk çağında hızlı, ucuz ve erişilebilir tanısal araçlara olan ihtiyaç göz önüne alındığında, SII'nin gelecekte klinik uygulamada daha yaygın kullanılabilecek parametrelerden biri olabileceği düşünülmektedir.

6.5. SII'nin Avantajları ve Kısıtlılıkları

SII'nin başlıca avantajları şunlardır:

- Rutin hemogramdan hesaplanabilmesi
- Ek maliyet gerektirmemesi
- Hızlı sonuç vermesi
- Objektif ve tekrarlanabilir olması
- İnflamasyonun farklı bileşenlerini birlikte değerlendirmesi

Bununla birlikte bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. SII akut apandisite özgü bir belirteç değildir ve birçok enfeksiyöz, inflamatuvar veya malign hastalıkta yükselebilmektedir. Ayrıca çocukluk çağında yaşa bağlı hematolojik

değişiklikler ve farklı çalışmalarda kullanılan eşik değerlerin değişkenliği sonuçların yorumlanmasını zorlaştırabilmektedir.

Bu nedenle günümüzde SII'nin tek başına tanı koydurucu bir test olarak değil, klinik değerlendirme, görüntüleme yöntemleri ve diğer laboratuvar parametreleri ile birlikte kullanılan tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesi daha uygun görünmektedir (Siki et al., 2023; Hodge et al., 2021).

7. Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI)

Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (Systemic Inflammatory Response Index, SIRI), son yıllarda inflamasyon ve immün yanıt arasındaki ilişkiyi daha kapsamlı değerlendirebilmek amacıyla geliştirilen yeni nesil hematolojik indekslerden biridir. İlk olarak çeşitli malignitelerde prognostik bir belirteç olarak tanımlanmış, daha sonra enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklardaki potansiyel kullanım alanları araştırılmaya başlanmıştır (Li et al., 2022; Shi et al., 2022).

SIRI'nin temel amacı, inflamatuvar süreçte önemli rol oynayan nötrofiller ve monositler ile immün regülasyonda görev alan lenfositleri tek bir parametre içerisinde değerlendirmektir. Bu yönüyle yalnızca inflamatuvar aktiviteyi değil, inflamasyon ve immün yanıt arasındaki dengeyi de yansıttığı düşünülmektedir.

7.1. SIRI'nin Hesaplanması

SIRI aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır:

SIRI = \frac{Nötrofil\ Sayısı \times Monosit\ Sayısı}{Lenfosit\ Sayısı}

Bu formülde:

- Nötrofiller akut inflamatuvar yanıtı,
- Monositler doku hasarı ve kronik inflamatuvar aktivasyonu,
- Lenfositler ise immün düzenlemeyi temsil etmektedir.

Dolayısıyla yüksek nötrofil ve monosit değerleri ile düşük lenfosit sayılarının bir arada bulunması SIRI değerinin yükselmesine neden olmaktadır.

7.2. SIRI'nin Biyolojik Temeli

Akut apandisit gelişiminde inflamasyon yalnızca nötrofil yanıtı ile sınırlı değildir. Doku hasarının ilerlemesiyle birlikte monositler de aktive olmakta ve inflamasyon bölgesine göç etmektedir. Monositlerden köken alan makrofajlar çeşitli sitokinlerin üretimine katkıda bulunmakta ve inflamatuvar sürecin devamlılığında önemli rol üstlenmektedir.

Buna karşılık akut stres yanıtı sırasında lenfosit sayılarında azalma meydana gelmektedir. Bu nedenle inflamasyonun ilerlediği olgularda yüksek nötrofil ve monosit değerleri ile düşük lenfosit sayıları birlikte gözlenebilmektedir.

SIRI'nin teorik üstünlüğü, inflamatuvar sürecin iki önemli efektör hücresi olan nötrofiller ve monositleri aynı formülde değerlendirmesidir. Bu nedenle bazı araştırmacılar SIRI'nin inflamatuvar yükü NLR veya LMR gibi tek oranlardan daha iyi yansıtabileceğini ileri sürmektedirler (Li et al., 2022).

7.3. Çocuklarda Akut Apandisit Tanısında SIRI

SIRI'nin akut apandisit tanısındaki kullanımı SII'ye kıyasla daha yenidir ve literatürdeki çalışma sayısı halen sınırlıdır. Bununla birlikte mevcut veriler, SIRI'nin akut inflamatuvar süreçlerin değerlendirilmesinde umut verici sonuçlar ortaya koyduğunu göstermektedir.

Çocukluk çağında akut apandisit tanısında SIRI'yi değerlendiren önemli çalışmalardan biri Siki ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Siki et al., 2023). Bu çalışmada akut apandisit tanısı alan çocuklarda SIRI değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca araştırmacılar SIRI'nin tanısal performansının mevcut inflamatuvar belirteçlere ek katkı sağlayabileceğini bildirmişlerdir.

Bu bulgular, monositlerin akut apandisit patofizyolojisindeki rolünü desteklemekte ve inflamasyonun yalnızca nötrofil temelli değerlendirilmesinin yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir.

7.4. SII ve SIRI'nin Karşılaştırılması

SII ve SIRI benzer biyolojik temellere sahip olmakla birlikte farklı hücre serilerini ön plana çıkarmaktadır.

SII;

- Nötrofil
- Trombosit
- Lenfosit

parametrelerini kullanırken,

SIRI;

- Nötrofil
- Monosit
- Lenfosit

parametrelerini kullanmaktadır.

Bu nedenle SII inflamasyon ile trombosit aktivasyonunu birlikte değerlendirirken, SIRI inflamasyon ile monosit aktivasyonunu birlikte değerlendirmektedir.

Günümüzde hangi indeksin daha üstün olduğu konusunda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Çalışmaların sonuçları hasta popülasyonlarına, örneklem büyüklüklerine ve kullanılan eşik değerlere göre değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte her iki indeksin de klasik laboratuvar parametrelerine ek bilgi sağlayabileceği kabul edilmektedir (Siki et al., 2023).

7.5. Klinik Kullanım ve Gelecekteki Rolü

SIRI'nin en önemli avantajları;

- Kolay hesaplanabilmesi,
- Ek maliyet gerektirmemesi,
- Rutin hemogramdan elde edilebilmesi,
- Hızlı sonuç vermesi

olarak sıralanabilir.

Bununla birlikte SIRI için yaşa özgü referans aralıklarının yeterince tanımlanmamış olması, farklı çalışmalarda farklı kesim değerlerinin kullanılması ve çocuk hastalara ait verilerin sınırlı olması önemli kısıtlılıklar arasında yer almaktadır.

Mevcut bilgiler ışığında SIRI'nin akut apandisit tanısında tek başına kullanılabilecek bir biyobelirteç olmadığı, ancak klinik değerlendirme, görüntüleme yöntemleri ve diğer laboratuvar parametreleri ile birlikte değerlendirildiğinde tanısal doğruluğa katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Özellikle çok merkezli ve geniş örneklemli çalışmaların sonuçları, gelecekte SIRI'nin çocuk cerrahisi pratiğindeki yerini daha net ortaya koyacaktır.

İndeks	Hesaplama	Klinik anlamı	Başlıca avantajı	Başlıca sınırlılığı
NLR	Nötrofil / Lenfosit	İnflamasyon ve stres yanıtı	Kolay hesaplanır	Spesifik değildir
PLR	Trombosit / Lenfosit	İnflamasyon ve trombosit aktivasyonu	Düşük maliyet	Tanısal performansı değişkendir
LMR	Lenfosit / Monosit	İmmün yanıt ve inflamasyon dengesi	Ek maliyet gerektirmez	Çalışma sayısı sınırlıdır
RDW	Tam kan sayımından elde edilir	Eritrosit hacim değişkenliği	Yaygın kullanılabilir	Apandisite özgü değildir
MPV	Tam kan sayımından elde edilir	Trombosit aktivasyonu	Kolay ulaşılabilir	Sonuçlar çelişkilidir

İndeks	Hesaplama	Klinik anlamı	Başlıca avantajı	Başlıca sınırlılığı
SII	(Nötrofil × Trombosit) / Lenfosit	Sistemik inflamatuvar yük	Çoklu hücresel değerlendirme	Standardizasyon eksikliği
SIRI	(Nötrofil × Monosit) / Lenfosit	İnflamasyon ve immün yanıt dengesi	Kapsamlı değerlendirme	Pediatrik veri sınırlıdır

Tablo 1. Çocuklarda akut apandisit tanısında kullanılan başlıca hemogram tabanlı inflamatuvar indeksler

8. Apandisit Skorlama Sistemleri ile Birlikte Kullanımı

Akut apandisit tanısında hiçbir klinik bulgu, laboratuvar parametresi veya görüntüleme yöntemi tek başına yeterli doğruluğa sahip değildir. Bu nedenle tanısal doğruluğu artırmak amacıyla çeşitli klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler; anamnez, fizik muayene bulguları ve laboratuvar verilerini bir araya getirerek akut apandisit olasılığını daha objektif şekilde değerlendirmeyi amaçlamaktadır (Sağ et al., 2022).

Son yıllarda hemogram tabanlı inflamatuvar indekslerin yaygınlaşmasıyla birlikte, bu parametrelerin mevcut skorlama sistemlerine entegre edilmesi konusu da gündeme gelmiştir. Özellikle SII ve SIRI gibi çoklu hücresel parametreleri değerlendiren indekslerin, mevcut skorlama sistemlerinin performansını artırabileceği düşünülmektedir.

8.1. Alvarado Skoru

Alvarado skoru akut apandisit tanısında kullanılan en eski ve en yaygın skorlama sistemlerinden biridir. Skor;

- Karın ağrısının sağ alt kadrana migrasyonu
- Anoreksi
- Bulantı-kusma
- Sağ alt kadran hassasiyeti
- Rebound hassasiyet
- Ateş
- Lökositoz
- Nötrofil hakimiyeti

gibi parametrelerden oluşmaktadır.

Toplam puan yükseldikçe akut apandisit olasılığı artmaktadır. Bununla birlikte özellikle çocuk hastalarda tanısal performansının değişken olduğu ve tek başına yeterli olmadığı gösterilmiştir (Sağ et al., 2022).

Alvarado skorunun önemli sınırlılıklarından biri, yalnızca lökosit ve nötrofil değerlerini kullanmasıdır. Oysa günümüzde inflamasyonun çok daha karmaşık bir süreç olduğu bilinmektedir. Bu nedenle SII ve SIRI gibi indekslerin Alvarado skoruna eklenmesinin tanısal doğruluğu artırabileceği düşünülmektedir.

8.2. Pediatric Appendicitis Score (PAS)

Pediatric Appendicitis Score (PAS), çocuk hastalar için geliştirilmiş ve pediatrik yaş grubunda en sık kullanılan skorlama sistemlerinden biridir.

PAS içerisinde:

- Sağ alt kadran hassasiyeti
- Öksürük veya hareketle ağrı
- Ateş
- Bulantı-kusma
- Lökositoz
- Nötrofili

Gibi parametreler yer almaktadır.

Çocuk hastalarda kullanımı kolay olmakla birlikte, özellikle orta risk grubundaki hastalarda tanısal belirsizlik devam edebilmektedir. Bu nedenle son yıllarda PAS ile birlikte yeni inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar artmıştır (Malia et al., 2021).

SII ve SIRI gibi indekslerin PAS ile birlikte kullanılması, özellikle görüntüleme gereksiniminin azaltılması ve düşük riskli hastaların belirlenmesi açısından yararlı olabilir.

8.3. Appendicitis Inflammatory Response (AIR) Skoru

AIR skoru, inflamatuvar parametrelere daha fazla ağırlık veren bir sistemdir.

Bu skor içerisinde:

- Kusma
- Sağ alt kadran hassasiyeti
- Rebound veya defans
- Ateş
- Lökosit sayısı

- Nötrofil oranı
- CRP düzeyi

değerlendirilmektedir.

AIR skorunun özellikle komplike apandisit olgularının belirlenmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir. İnflamatuvar belirteçlerin daha ayrıntılı değerlendirmesi nedeniyle SII ve SIRI gibi yeni nesil indekslerle teorik olarak daha uyumlu görünmektedir (Hodge et al., 2021).

Skor	İçerik	Avantaj
Alvarado	Klinik + lökosit	Basit
PAS	Pediatrik uyarlanmış	Çocuklara özgü
AIR	CRP içerir	Komplike olgularda daha güçlü

Tablo 2. Çocuklarda kullanılan başlıca apandisit skorlama sistemleri

8.4. Yeni İnflamatuvar İndekslerin Skorlama Sistemlerine Katkısı

Mevcut skorlama sistemlerinin büyük çoğunluğu geliştirilirken SII ve SIRI gibi parametreler henüz klinik kullanıma girmemişti. Bu nedenle klasik skorlar yalnızca lökosit sayısı, nötrofil oranı ve CRP gibi geleneksel belirteçleri içermektedir.

Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, SII ve SIRI'nin akut apandisit tanısında bağımsız tanısal değer taşıyabileceğini göstermektedir (Siki et al., 2023; Yeliz & Cüneyt, 2022). Bu durum mevcut skorlama sistemlerinin güncellenmesi veya yeni hibrit modeller geliştirilmesi fikrini gündeme getirmiştir.

Özellikle yapay zekâ destekli karar destek sistemlerinin gelişmesiyle birlikte çok sayıda klinik ve laboratuvar parametresinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir. Gelecekte SII ve SIRI'nin mevcut skorlama sistemlerine entegre edilmesiyle daha yüksek tanısal doğruluk oranlarına ulaşılması mümkün olabilir.

8.5. Klinik Pratikte Kullanım

Günümüzde akut apandisit tanısında en doğru yaklaşım; klinik değerlendirme, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte yorumlanmasıdır.

SII ve SIRI gibi yeni inflamatuvar indeksler;

- Tanısal şüpheyi desteklemek,
- Hastalık şiddetini değerlendirmek,
- Komplike olguları öngörmek,

- Klinik karar verme sürecine katkı sağlamak

amacıyla kullanılabilir.

Bununla birlikte mevcut veriler ışığında bu indekslerin hiçbirinin tek başına cerrahi karar vermek için yeterli olmadığı unutulmamalıdır. En uygun yaklaşım, bu parametrelerin mevcut klinik skorlama sistemlerini tamamlayıcı araçlar olarak değerlendirilmesidir.

Bu nedenle gelecekte geliştirilecek tanısal modellerin, klasik skorlama sistemleri ile yeni nesil inflamatuvar indeksleri birlikte kullanması beklenmektedir.

9. Sonuç

Akut apandisit çocukluk çağının en sık görülen cerrahi acillerinden biri olmaya devam etmektedir. Erken tanı ve zamanında tedavi, perforasyon ve diğer komplikasyonların önlenmesinde kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte çocuk hastalarda klinik bulguların değişkenliği ve bazı olgulardaki tanısal güçlükler nedeniyle güvenilir biyobelirteçlere olan ihtiyaç sürmektedir.

Lökosit sayısı, nötrofil oranı ve C-reaktif protein gibi klasik laboratuvar parametreleri akut apandisit tanısında halen yaygın olarak kullanılmakla birlikte, tek başlarına yeterli tanısal doğruluğa sahip değildir. Son yıllarda tam kan sayımından kolaylıkla elde edilebilen hemogram tabanlı inflamatuvar indeksler, tanısal performansı artırabilecek pratik ve düşük maliyetli araçlar olarak ön plana çıkmıştır.

Nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, lenfosit-monosit oranı, eritrosit dağılım genişliği ve ortalama trombosit hacmi gibi parametrelerin yanı sıra, sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) akut apandisit tanısında umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Özellikle inflamasyonun farklı hücresel bileşenlerini aynı anda değerlendiren SII ve SIRI'nin, klasik laboratuvar belirteçlerine ek katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (Siki et al., 2023).

Bununla birlikte, mevcut veriler bu indekslerin tek başına tanı koydurucu olmadığını ve klinik değerlendirme ile görüntüleme yöntemlerinin yerini alamayacağını göstermektedir. En doğru yaklaşım, inflamatuvar belirteçlerin klinik bulgular ve mevcut skorlama sistemleri ile birlikte değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak, hemogram tabanlı inflamatuvar indeksler çocuklarda akut apandisit tanısında erişilebilir, ekonomik ve uygulanabilir araçlar olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu parametrelerin klinik kullanım alanlarının daha net belirlenebilmesi için geniş hasta serileri içeren, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

Bilici, S., Sekmenli, T., Göksu, M., Melek, M., & Avci, V. (2011). Mean platelet volume in diagnosis of acute appendicitis in children. *African Health Sciences, 11*(3), 427–432.

Fois, A. G., Paliogiannis, P., Scano, V., Cau, S., Babudieri, S., Perra, R., Tocco, M., Rubino, S., Zinellu, A., Carru, C., Arru, L. B., Mangoni, A. A., & Pirina, P. (2020). The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules, 25*(23), 5725. https://doi.org/10.3390/molecules25235725

Furuncuoğlu, Y., Tulgar, S., Dogan, A. N., Cakar, S., Tulgar, Y. K., & Cakiroglu, B. (2016). How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: A retrospective study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 20*(7), 1300–1306.

Gunduz, M., Ciftci, I., Yasti, A. C., & Guven, A. (2020). Red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive factor in treatment of pediatric patients with burns. *International Journal of Burns and Trauma, 10*(4), 101–106.

Hamad, D. A., Aly, M. M., Abdelhameid, M. A., Ahmed, S. A., Shaltout, A. S., Abdel-Moniem, A. E., ... & Tonan, A. M. (2022). Combined blood indexes of systemic inflammation as a mirror to admission to intensive care unit in COVID-19 patients: A multicentric study. *Journal of Epidemiology and Global Health, 12*(1), 64–73.

Hodge, S. V., Mickiewicz, B., Lau, M., Jenne, C. N., & Thompson, G. C. (2021). Novel molecular biomarkers and diagnosis of acute appendicitis in children. *Biomarkers in Medicine, 15*(12), 1055–1065. https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0085

Li, Q., Ma, X., Shao, Q., Yang, Z., Wang, Y., Gao, F., ... & Zhang, Y. (2022). Prognostic impact of multiple lymphocyte-based inflammatory indices in acute coronary syndrome patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine, 9*, 811790. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.811790

Luo, H., He, L., Zhang, G., Yu, J., Chen, Y., Yin, H., ... & Li, J. (2019). Normal reference intervals of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and systemic immune inflammation index in healthy adults: A large multi-center study from Western China. *Clinical Laboratory, 65*(3). https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2018.180715

Malia, L., Sturm, J. J., Smith, S. R., Brown, R. T., Campbell, B., & Chicaiza, H. (2021). Predictors for acute appendicitis in children. *Pediatric Emergency Care, 37*(12), e962–e968. https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002218

Sağ, S., Basar, D., Yurdadoğan, F., Pehlivan, Y., & Elemen, L. (2022). Comparison of appendicitis scoring systems in childhood appendicitis. *Turkish Archives of Pediatrics, 57*(5), 532–537. https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2022.22041

Shi, X., Li, H., Xu, Y., Nyalali, A. M. K., & Li, F. (2022). The prognostic value of the preoperative inflammatory index on the survival of glioblastoma patients. *Neurological Sciences, 43*(9), 5523–5531. https://doi.org/10.1007/s10072-022-06141-5

Siki, F. O., Sarikaya, M., Gunduz, M., Sekmenli, T., Korez, M. K., & Ciftci, I. (2023). Evaluation of the systemic immune inflammation index and the systemic inflammatory response index as new markers for the diagnosis of acute appendicitis in children. *Annals of Saudi Medicine, 43*(5), 329–338. https://doi.org/10.5144/0256-4947.2023.329

Staab, S., Black, T., Leonard, J., Bruny, J., Bajaj, L., & Grubenhoff, J. A. (2022). Diagnostic accuracy of suspected appendicitis: A comparative analysis of misdiagnosed appendicitis in children. *Pediatric Emergency Care, 38*(2), e690–e696. https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002551

Yeliz, K., & Cüneyt, U. Evaluation of systemic immune-inflammation index as a novel marker in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Journal of Contemporary Medicine, 12*(5).

BÖLÜM 33

Çocuk Diş Hekimliğinde Yapay Zekâ Uygulamaları: Güncel Yaklaşımlar, Sınırlılıklar ve Gelecek Perspektifleri

Münevver Çağla Aslan[1]

[1] Uzm. Dt., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye. ORCID: 0000-0002-2049-3880

1. Giriş

Yapay zekâ, insanın algılama, örüntü tanıma, öğrenme, çıkarım yapma ve karar verme gibi bilişsel işlevlerini bilgisayar sistemleri aracılığıyla taklit etmeyi amaçlayan yöntemlerin genel adıdır. Sağlık alanında bu kavram; klinik görüntülerin sınıflandırılmasından hasta riskinin öngörülmesine, doğal dilin işlenmesinden tedavi planlamasının desteklenmesine kadar geniş bir uygulama alanını kapsar. Diş hekimliğinde dijital radyografi, ağız içi tarama, elektronik hasta kayıtları ve klinik fotoğraf arşivlerinin yaygınlaşması, yapay zekâ modellerinin eğitilebileceği veri miktarını artırmıştır. Bu dönüşüm, çocuk diş hekimliğinde de tanı, koruyucu uygulama, davranış yönlendirme ve eğitim süreçlerinin yeniden değerlendirilmesine yol açmaktadır (Ossowska, Kusiak, & Świetlik, 2022; Schwendicke, Samek, & Krois, 2020).

Çocuk diş hekimliği, yapay zekâ açısından erişkin diş hekimliğinden farklı gereksinimler taşır. Büyüme ve gelişim nedeniyle anatomik yapıların zaman içinde değişmesi; süt, karma ve daimi dişlenme dönemlerinin birbirinden ayrılması; görüntü kalitesinin çocukların kooperasyonundan etkilenmesi ve kararların çoğu zaman ebeveyn katılımıyla alınması bu alanı özgün kılar. Aynı radyografik bulgu, çocuğun yaşı, dişin gelişim evresi, sürme zamanı ve davranışsal gereksinimleri dikkate alınmadan doğru biçimde yorumlanamaz. Bu nedenle erişkin verileri üzerinde geliştirilen bir algoritmanın çocuk hastalara doğrudan aktarılması güvenli değildir.

Yapay zekânın klinikteki amacı diş hekiminin yerine geçmek değil, bilgi yoğun görevlerde ikinci bir değerlendirme sağlayarak hekimin kararını desteklemektir. Klinik muayene, anamnez, çürük aktivitesi, ağrı öyküsü, çocuğun sistemik durumu ve tedaviye uyumu gibi bağlamsal veriler görüntü tabanlı bir modelin çıktısından daha geniştir. Bu bölümde çocuk diş hekimliğinde yapay zekânın temel çalışma ilkeleri, başlıca uygulama alanları, olası yararları, güncel kanıtların sınırları ve etik-hukuki boyutları ele alınmaktadır.

2. Temel Kavramlar ve Çalışma İlkeleri

Makine öğrenmesi, bir bilgisayar sisteminin açıkça tanımlanmış sabit kurallar yerine örnek verilerden ilişkiler öğrenmesini sağlar. Denetimli öğrenmede model, tanısı veya etiketi bilinen örneklerle eğitilir. Örneğin radyografiler "çürük var" ve "çürük yok" biçiminde etiketlenebilir; algoritma daha sonra yeni görüntülerde benzer örüntüleri arar. Denetimsiz öğrenme, önceden belirlenmiş bir sonuç etiketi olmadan verideki kümeleri ortaya çıkarmayı amaçlar. Derin öğrenme ise çok katmanlı yapay sinir ağları aracılığıyla özellikle görüntü, ses ve metin gibi karmaşık verilerden ayırt edici özellikleri otomatik olarak öğrenir (Esteva et al., 2019; LeCun, Bengio, & Hinton, 2015; Rajpurkar, Chen, Banerjee, & Topol, 2022).

Diş hekimliği görüntülerinde en sık kullanılan yapılardan biri evrişimli sinir ağlarıdır. Bu ağlar görüntünün kenar, yoğunluk ve doku özelliklerini aşamalı biçimde değerlendirerek sınıflandırma, nesne saptama veya segmentasyon gerçekleştirebilir. Sınıflandırma, görüntünün belirli bir kategoriye ait olup olmadığını belirtir; nesne saptama lezyonun konumunu işaretler; segmentasyon ise lezyonun ya da anatomik yapının sınırlarını piksel düzeyinde ayırır. Klinik kullanım açısından yalnızca "pozitif" sonucunun verilmesi yerine bulgunun nerede olduğunun gösterilmesi, hekimin çıktıyı denetlemesini kolaylaştırır.

Bir modelin başarısı yalnızca doğruluk oranıyla değerlendirilmemelidir. Duyarlılık hastalığı bulunan olguların ne kadarının yakalandığını, özgüllük sağlıklı olguların ne kadarının doğru dışlandığını gösterir. Pozitif ve negatif öngörü değerleri hastalığın toplumdaki sıklığından etkilenir. Alıcı işletim karakteristiği eğrisi altında kalan alan, farklı karar eşiklerinde ayırt etme yeteneğini özetler. Bununla birlikte iyi bir ayrım gücü modelin olasılık tahminlerinin kalibre olduğu, farklı kliniklerde aynı performansı göstereceği veya hasta yararı sağlayacağı anlamına gelmez. Çocuk diş hekimliği uygulamalarında yaş grubu, cihaz, merkez ve toplum bakımından dış doğrulama yapılması özellikle önemlidir (Schwendicke et al., 2020).

Üretken yapay zekâ ve büyük dil modelleri görüntü sınıflandırma sistemlerinden farklıdır. Bu modeller, geniş metin koleksiyonlarındaki dil örüntülerini öğrenerek sorulara akıcı yanıtlar oluşturabilir. Akıcılık, bilginin doğruluğunu garanti etmez; model var olmayan bir kaynak, ilaç dozu veya klinik öneri üretebilir. Bu nedenle hasta iletişimi, eğitim ve yazım desteğinde kullanılsa bile çıktının alan uzmanı tarafından doğrulanması zorunludur (Alhaidry, Fatani, Alrayes, Almana, & Alfhaed, 2023; Maltarollo, Shitsuka, & Sivieri-Araújo, 2023).

3. Çürüklerin Saptanması ve Çürük Riskinin Değerlendirilmesi

Diş çürüğü çocukluk çağının en yaygın kronik hastalıklarından biridir. Erken mine lezyonlarının gözden kaçması koruyucu müdahalenin gecikmesine, yanlış pozitif yorumlar ise gereksiz restoratif işleme yol açabilir. Yapay zekâ tabanlı görüntü analizi, radyografilerde veya ağız içi fotoğraflarda şüpheli bölgeleri işaretleyerek hekimin sistematik değerlendirmesine katkıda bulunabilir. Derin öğrenme modelleri bite-wing, periapikal ve panoramik görüntüler üzerinde aproksimal ve oklüzal çürüklerin belirlenmesi amacıyla araştırılmıştır. Genel diş hekimliği çalışmalarında umut verici sonuçlar bildirilmekle birlikte çocuklara özgü veri kümeleri daha sınırlıdır (Khanagar et al., 2021; Lee, Kim, Jeong, & Choi, 2018; Vishwanathaiah, Fageeh, Khanagar, & Maganur, 2023).

Süt dişlerinde mine ve dentin tabakalarının daha ince olması, geniş pulpa odası, fizyolojik kök rezorpsiyonu ve daimi diş germlerinin görüntüye süperpoze olması model performansını etkileyebilir. Ayrıca küçük çocuklarda hareket artefaktı, hatalı film yerleşimi ve yetersiz açılama daha sık görülebilir. Bu

nedenle süt dişleri için geliştirilecek bir sistemin yalnızca erişkin daimi diş verileriyle eğitilmesi yeterli değildir. Etiketleme sürecinde birden fazla deneyimli çocuk diş hekiminin ortak değerlendirmesi, anlaşmazlıkların önceden belirlenen yöntemle çözülmesi ve mümkünse klinik bulguların referans standarda eklenmesi gerekir.

Çürük saptama sistemlerinin gerçek katkısı, tek başına bir tanı vermekten çok klinik iş akışına nasıl yerleştirildiğine bağlıdır. Model, düşük kontrastlı aproksimal alanları önceliklendirebilir, önceki ve güncel radyografileri karşılaştırabilir veya hekime gözden kaçma riski bulunan bölgeleri gösterebilir. Ancak radyografik görünüm lezyon aktivitesini doğrudan göstermez. Kavite varlığı, yüzey özellikleri, plak birikimi, beslenme alışkanlıkları, florür maruziyeti ve önceki çürük deneyimi değerlendirilmeden restoratif karar verilmemelidir.

Risk öngörü modelleri yaş, sosyoekonomik göstergeler, çürük öyküsü, ağız hijyeni, tükürükle ilişkili değişkenler, diyet ve sağlık hizmetine erişim gibi verileri bir araya getirebilir. Böylece kontrol sıklığı, florür uygulaması ve ebeveyn eğitiminin yoğunluğu bireyselleştirilebilir. Bununla birlikte veri setindeki sosyal eşitsizlikler algoritmaya yansıyabilir. Sağlık hizmetine daha az erişen bir grubun eksik kayıtları "düşük risk" olarak yorumlanırsa model mevcut eşitsizliği büyütebilir. Bu sebeple risk modelleri yalnızca istatistiksel başarıyla değil, farklı sosyal ve demografik gruplardaki adalet ölçütleriyle de incelenmelidir.

4. Radyografik Değerlendirme ve Dental Anomaliler

Panoramik ve intraoral radyografiler; diş sayısı, sürme yolu, gelişim evresi, kök morfolojisi, periapikal değişiklikler ve patolojik oluşumlar hakkında önemli bilgi sağlar. Yapay zekâ, görüntüdeki dişleri numaralandırma, diş germlerini ayırma, eksik veya fazla dişleri işaretleme ve gömülü dişlerin konumunu değerlendirme gibi görevlerde kullanılabilir. Otomatik segmentasyon özellikle karma dişlenme döneminde her bir dişin uzun süreli takibine ve seri görüntülerin karşılaştırılmasına yardımcı olabilir (Patcas, Bornstein, Schätzle, & Timofte, 2022; Schwendicke, Golla, Dreher, & Krois, 2019).

Çocuk hastalarda radyografik bulgunun tedaviye dönüştürülmesi yaş ve gelişim bağlamı gerektirir. Örneğin bir daimi dişin sürme gecikmesi, kronolojik yaştan çok kök gelişimi, yer darlığı, süt dişinin rezorpsiyonu ve karşı taraftaki eş dişin sürmesiyle birlikte değerlendirilmelidir. Algoritma yalnızca görüntü üzerinde konum belirlese bile klinik karar; palpasyon, sürme simetrisi, ark uzunluğu ve gerekirse üç boyutlu görüntüleme endikasyonuyla bütünleştirilmelidir.

Yapay zekâ, görüntü kalitesinin denetlenmesinde de kullanılabilir. Hareket, bulanıklık, konumlandırma hatası veya yetersiz kapsama işlem sırasında saptanırsa gereksiz tekrar çekimleri azaltma potansiyeli doğar. Bu yarar

çocuklarda radyasyondan korunma ilkeleri bakımından değerlidir. Ancak sistemin hatalı biçimde "yetersiz görüntü" uyarısı vermesi tekrar çekimini artırabilir. Dolayısıyla kalite kontrol algoritmalarının radyasyon dozu üzerindeki gerçek etkisi klinik çalışmalarla gösterilmelidir.

5. Dental Yaş Tayini, Büyüme ve Gelişimin İzlenmesi

Dental yaş tayini, büyüme-gelişim değerlendirmesi, tedavi zamanlaması ve adli uygulamalarda kullanılır. Geleneksel yöntemler dişlerin mineralizasyon evrelerinin gözle değerlendirilmesine dayanır ve değerlendiriciler arasında farklılık görülebilir. Derin öğrenme sistemleri panoramik radyografilerden diş gelişim özelliklerini otomatik çıkararak kronolojik yaşa ilişkin tahmin üretebilir. Son yıllardaki sistematik değerlendirmeler, birçok modelin düşük ortalama hata bildirdiğini; ancak çalışma tasarımı ve veri kalitesi bakımından belirgin heterojenlik bulunduğunu göstermektedir (Karamüftüoğlu et al., 2026).

Bir toplumda geliştirilen yaş tahmin modelinin başka bir toplumda aynı başarıyı göstermesi beklenmemelidir. Genetik yapı, beslenme, sosyoekonomik koşullar, sistemik hastalıklar ve örneklemin yaş dağılımı sonuçları etkileyebilir. Ayrıca eğitim ve test görüntülerinin aynı hastaya veya aynı merkeze ait olması performansı olduğundan yüksek gösterebilir. Güvenilir bir modelde hasta düzeyinde veri ayrımı yapılmalı, bağımsız dış örneklem kullanılmalı ve tahmin hatası farklı yaş aralıkları için ayrı sunulmalıdır.

Klinikte yapay zekâ destekli dental yaş, tek başına kesin bir biyolojik yaş olarak ele alınmamalıdır. Özellikle büyüme bozukluğu, sendrom, endokrin hastalık veya gelişimsel diş anomalisi bulunan çocuklarda standart örüntülerden sapma görülebilir. Modelin güven aralığı, kullanılan yöntem ve hedef toplum açıklanmalı; sonuç klinik ve gerektiğinde iskeletsel gelişim göstergeleriyle birlikte yorumlanmalıdır.

6. Ortodontik Değerlendirme ve Tedavi Zamanlaması

Çocuk diş hekimliği ile ortodontinin kesiştiği alanlarda yapay zekâ; dişlerin otomatik tanınması, ark üzerindeki yer ihtiyacının hesaplanması, sefalometrik noktaların belirlenmesi ve sürme problemlerinin taranması için kullanılabilir. Dijital modellerde otomatik segmentasyon ve ölçüm, manuel işlemlerdeki zaman yükünü azaltabilir. Seri kayıtların karşılaştırılmasıyla çapraşıklığın ilerlemesi, yer kaybı veya sürme yönündeki değişiklikler nicel olarak izlenebilir.

Yine de tedavi zamanlaması yalnızca geometrik ölçümlere indirgenemez. Çocuğun büyüme potansiyeli, iskeletsel örüntüsü, oral alışkanlıkları, periodontal sağlığı, kooperasyonu ve aile beklentileri değerlendirilmelidir. Algoritmik bir önerinin geçmiş tedavi tercihlerini öğrenmesi, belirli bir merkezde yaygın olan yaklaşımı "doğru" kabul etmesine neden olabilir. Bu nedenle karar destek aracı, alternatifleri ve belirsizliği görünür kılmalı; otomatik tedavi reçetesi üretmemelidir.

Yer tutucu gereksiniminin değerlendirilmesi yapay zekânın gelecekte katkı sağlayabileceği bir başka alandır. Erken diş kaybı, sürme evresi, ark uzunluğu, oklüzal ilişkiler ve takip verileri birlikte modellenerek yer kaybı olasılığı tahmin edilebilir. Ancak bu alandaki klinik uygulama için geniş, uzunlamasına ve çok merkezli veri kümelerine ihtiyaç vardır.

7. Travmatik Dental Yaralanmalar

Travmatik dental yaralanmalarda doğru ilk yaklaşım prognozu önemli ölçüde etkiler. Yapay zekâ sistemleri klinik fotoğraf, radyografi ve öykü verilerini birlikte değerlendirerek yaralanma tipinin sınıflandırılmasına, kök kırığı veya alveol kırığı şüphesinin işaretlenmesine ve aciliyet düzeyinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Telediş hekimliğiyle bütünleşen bir sistem, okul veya ev ortamında çekilen görüntüleri ön değerlendirmeden geçirerek profesyonel başvurunun gecikmesini azaltabilir.

Bu kullanım alanı aynı zamanda yüksek risklidir. Eksik anamnez, düşük kaliteli fotoğraf ya da tek projeksiyonlu radyografi; lüksasyon yaralanmasının, kök kırığının veya yumuşak dokuya gömülü parçanın gözden kaçmasına neden olabilir. Üretken yapay zekânın ebeveynlere verdiği yanıtların akıcı olması da güvenli olduğu anlamına gelmez. Avülse daimi dişte zaman kritik iken süt dişinin replante edilmemesi gibi yaşamsal klinik ayrımlar mutlaka güncel travma kılavuzları ve profesyonel değerlendirme temelinde ele alınmalıdır. Yapay zekâ burada tanı koyan bağımsız bir araçtan çok, doğru sağlık hizmetine yönlendirmeyi destekleyen kontrollü bir arayüz olarak düşünülmelidir.

8. Davranış Yönlendirme, Dental Kaygı ve Ağrı

Çocuk hastanın davranışı; yaş, gelişim düzeyi, önceki deneyimler, ebeveyn tutumu, ağrı, iletişim biçimi ve klinik çevre gibi çok sayıda değişkenden etkilenir. Yapay zekâ tabanlı sistemler yüz ifadesi, ses özellikleri, fizyolojik ölçümler ve anket verilerinden kaygı düzeyini tahmin etmeyi amaçlayabilir. Böyle bir ön değerlendirme, randevu süresinin planlanması, uygun davranış yönlendirme tekniğinin seçilmesi veya ek desteğe gereksinim duyan çocukların belirlenmesi açısından yararlı olabilir (Alharbi & Alharbi, 2024).

Sanal gerçeklik uygulamalarında yapay zekâ, çocuğun tepkisine göre dikkat dağıtıcı içeriği uyarlayabilir. Sosyal robotlar veya konuşma tabanlı arayüzler klinik işlemleri yaşa uygun dille tanıtabilir, model olma ve olumlu pekiştirme süreçlerini destekleyebilir. Bununla birlikte çocuk ile hekim arasındaki güven ilişkisi otomatik bir araca devredilemez. Yüz ifadesinin kültürel ve bireysel farklılık göstermesi, nörogelişimsel özellikler ve maske kullanımı algoritmanın yorumunu bozabilir.

Duygu tanıma sistemleri çocukların mahremiyeti bakımından özel dikkat gerektirir. Video, ses veya biyometrik verilerin kaydedilmesi açık ve anlaşılır ebeveyn onamı yanında, çocuğun yaşına uygun katılımını da gerektirir. Verinin

ne kadar süre saklanacağı, kimlerin erişebileceği ve model geliştirme amacıyla yeniden kullanılıp kullanılmayacağı önceden açıklanmalıdır. Çocuğun davranışını kalıcı bir etiket haline getiren kayıtlar, sonraki randevularda önyargılı yaklaşım doğurabilir. Bu nedenle sistem çıktıları dinamik, bağlama bağlı ve hekim tarafından düzeltilebilir olmalıdır.

9. Koruyucu Uygulamalar ve Bireyselleştirilmiş İzlem

Koruyucu çocuk diş hekimliği düzenli izlem ve davranış değişikliği gerektirir. Yapay zekâ; çürük riski, randevuya gelmeme olasılığı, ağız hijyeni davranışı ve koruyucu önerilere uyum gibi göstergeleri bir arada değerlendirerek kişiselleştirilmiş takip planları oluşturabilir. Mobil uygulamalar fırçalama süresini veya tekniğini analiz edebilir; yaşa uygun görsel geri bildirim ve oyunlaştırma sunabilir. Ebeveyne gönderilen hatırlatmalar çocuğun risk profiline göre uyarlanabilir.

Kişiselleştirme, sürekli gözetim anlamına gelmemelidir. Ev içi görüntü, konum, alışveriş alışkanlığı veya ses kaydı gibi klinik gerekliliği bulunmayan verilerin toplanması orantısızdır. En az veri ilkesi benimsenmeli ve aileye algoritmik önerinin hangi bilgilerle oluşturulduğu açıklanmalıdır. Ayrıca dijital cihaza veya hızlı internete erişimi olmayan aileler için eşdeğer hizmet sunulması, teknolojinin ağız sağlığı eşitsizliğini artırmasını önlemek açısından zorunludur.

Yapay zekâ destekli mesajlar genel bilgilendirmeyi kolaylaştırsa da florür dozu, ürün seçimi, beslenme danışmanlığı veya kontrol aralığı otomatik ve bağlamsız biçimde belirlenmemelidir. Çocuğun yaşı, sistemik durumu, yutma becerisi, yaşadığı bölgedeki florür maruziyeti ve profesyonel risk değerlendirmesi dikkate alınmalıdır.

10. Klinik Karar Desteği ve Dijital İş Akışları

Klinik karar destek sistemleri; anamnez, muayene bulguları, görüntüler ve önceki işlemler arasında bağlantı kurarak olası tanıları veya izlem seçeneklerini sıralayabilir. Çocuk diş hekimliğinde işlem öncesi kontrol listeleri, ilaç alerjisi uyarıları, kilo temelli doz hesabının doğrulanması ve tedavi sonrası takip zamanının hatırlatılması hasta güvenliğine katkı sağlayabilir. Ancak sistemin uyarı üretmesi, hekimin farmakolojik veya klinik sorumluluğunu ortadan kaldırmaz.

Dijital ağız içi taramalarla çalışan algoritmalar restorasyon sınırlarını, oklüzal boşluğu ve yer tutucu tasarımını değerlendirebilir. Bilgisayar destekli üretimle birleştiğinde tasarım standardizasyonu ve arşivleme kolaylaşır. Bu süreçte modelin önerdiği tasarımın biyomekanik uygunluğu, üretilebilirliği ve çocuğun büyüme-gelişim sürecine etkisi klinisyen tarafından denetlenmelidir.

Karar desteğinin başarılı olması için açıklanabilirlik önemlidir. Hekim yalnızca bir risk puanı değil, bu puanı etkileyen temel değişkenleri ve sistemin

belirsizlik düzeyini görebilmelidir. Kullanıcı arayüzü çok sayıda düşük değerli uyarı üretirse uyarı yorgunluğu gelişebilir. Bu nedenle sistem, klinik önemi yüksek ve eyleme dönüştürülebilir bilgiyi önceliklendirmelidir.

11. Eğitim, Araştırma ve Üretken Yapay Zekâ

Üretken yapay zekâ, diş hekimliği öğrencileri ve uzmanlık eğitimi alanlar için olgu tartışması, soru üretimi, hasta bilgilendirme metninin sadeleştirilmesi ve farklı tedavi seçeneklerinin yapılandırılması gibi amaçlarla kullanılabilir. Etkileşimli sistemler öğrencinin verdiği yanıta göre geribildirim üretebilir ve klinik akıl yürütme basamaklarını görünür hale getirebilir. Çocuk diş hekimliğinde yaşa uygun iletişim örnekleri, davranış yönlendirme senaryoları ve acil travma triyajı eğitiminde simülasyon desteği sağlayabilir (Alhaidry et al., 2023; Chan & Zary, 2019; Maltarollo et al., 2023).

Bu araçlar güvenilir bir ders kitabı veya öğretim üyesinin yerini tutmaz. Dil modeli aynı soruya farklı zamanlarda farklı yanıt verebilir, güncel olmayan bilgi sunabilir veya gerçekte bulunmayan yayınlara atıf yapabilir. Öğrencinin yanıtı sorgulamadan kabul etmesi eleştirel düşünme becerisini zayıflatabilir. Eğitim programlarında yalnızca aracın nasıl kullanılacağı değil; çıktının nasıl doğrulanacağı, kaynakların nasıl kontrol edileceği, hangi verilerin sisteme girilmemesi gerektiği ve kullanımın nasıl beyan edileceği de öğretilmelidir.

Araştırmada yapay zekâ; literatürün sınıflandırılması, kodlama önerisi, dil düzenleme ve istatistiksel iş akışın açıklanması gibi görevleri kolaylaştırabilir. Buna karşın özgün fikir, veri doğrulama, yöntem seçimi ve sonuçların bilimsel sorumluluğu araştırmacıya aittir. Hasta bilgileri herkese açık üretken yapay zekâ sistemlerine yüklenmemeli; yayınlarda aracın kullanım biçimi dergi ve kurum politikalarına uygun biçimde açıklanmalıdır. Yapay zekâ yazarlık ölçütlerini karşılamaz ve yazar olarak gösterilemez.

Uygulama alanı	Olası katkı	Temel klinik risk
Çürük saptama	Şüpheli alanların işaretlenmesi	Yanlış pozitif sonuç ve gereksiz işlem
Dental yaş	Hızlı ve tekrarlanabilir tahmin	Topluma ve yaş dağılımına bağlı hata
Radyografik analiz	Diş ve anatomik yapıların otomatik ayrımı	Düşük kaliteli görüntüde bulgu atlama
Davranış değerlendirme	Kaygı için erken destek	Biyometrik veri ve yanlış etiketleme
Üretken yapay zekâ	Eğitim ve iletişim desteği	Uydurma bilgi ve kaynak üretimi

Tablo 1. Çocuk diş hekimliğinde başlıca yapay zekâ uygulamaları ve klinik riskler

12. Etik, Mahremiyet ve Hukuki Sorumluluk

Çocuklara ait sağlık verileri özel nitelikli kişisel verilerdir. Radyografi, yüz fotoğrafı, ses kaydı ve genetik ya da davranışsal bilgiler yalnızca tanımlayıcı alanlar silinerek bütünüyle anonim hale gelmeyebilir. Yüz yapısı veya nadir bir dental bulgu kişiyi yeniden tanımlamaya olanak sağlayabilir. Veri toplama amacı, saklama süresi, erişim yetkisi ve üçüncü taraf aktarımı açık biçimde belirlenmelidir. Dünya Sağlık Örgütü, sağlıkta yapay zekâ kullanımında insan özerkliği, güvenlik, şeffaflık, sorumluluk, kapsayıcılık ve sürdürülebilirlik ilkelerini vurgulamaktadır (Char, Shah, & Magnus, 2018; World Health Organization, 2021; World Medical Association, 2013).

Algoritmik yanlılık, eğitim verisinin belirli yaş, toplum, cihaz veya hastalık grubunu yeterince temsil etmemesinden kaynaklanabilir. Örneğin çoğunlukla yüksek kaliteli merkez görüntüleriyle eğitilen bir model, saha taramasında çekilen düşük kaliteli görüntülerde başarısız olabilir. Engelli çocukların, sendromlu hastaların veya farklı dentisyon dönemlerinin veri setinde az temsil edilmesi hata riskini bu gruplara kaydırır. Performans sonuçları yalnızca genel ortalama olarak değil, klinik açıdan anlamlı alt gruplar için de raporlanmalıdır.

Şeffaflık, kullanılan modelin adıyla sınırlı değildir. Amaç, hedef kullanıcı, eğitim verisinin temel özellikleri, bilinen başarısızlık koşulları, güncelleme tarihi ve insan denetiminin rolü açıklanmalıdır. Model zaman içinde güncellendiğinde performans değişebilir; bu nedenle kullanım sonrası izleme ve hata bildirimi yapılmalıdır. Hekim, sistem önerisini kabul veya reddetme gerekçesini klinik kayıtta gösterebilmelidir.

Hukuki sorumluluk, yazılım geliştiricisi, sağlık kurumu ve klinisyen arasında karmaşık biçimde paylaşılabilir; ancak yapay zekâ önerisi hekimin mesleki özen yükümlülüğünü kaldırmaz. Klinik kullanımdan önce aracın düzenleyici statüsü, hedeflenen kullanım amacı ve yerel mevzuata uygunluğu doğrulanmalıdır. Araştırma prototipiyle onaylı tıbbi cihaz aynı değildir. Özellikle tanı, ilaç dozu veya acil yönlendirme gibi yüksek riskli görevlerde yalnızca doğrulanmış ve yetkilendirilmiş sistemler kullanılmalıdır.

13. Güncel Kanıtların Sınırlılıkları

Çocuk diş hekimliğinde yapay zekâ literatürü hızla genişlese de kanıtların önemli bölümü geriye dönük, tek merkezli ve sınırlı örnekleme dayanmaktadır. Aynı veri kümesinden elde edilen görüntülerin eğitim ve test gruplarına yanlış biçimde dağılması veri sızıntısına yol açabilir. Dengesiz veri setleri, az görülen fakat klinik açıdan önemli durumlarda modelin zayıf kalmasına rağmen yüksek doğruluk üretmesine neden olabilir. Referans standardın tek değerlendiriciye dayanması da modelin gerçek hastalığı değil değerlendiricinin kişisel kararını öğrenmesine yol açabilir.

Çalışmalar farklı görüntü türleri, sonuç ölçütleri ve karar eşikleri kullandığından doğrudan karşılaştırma güçtür. Yüksek duyarlılık veya eğri altında kalan alan, klinik sonuçların iyileştiğini kanıtlamaz. Yapay zekâ destekli ve desteksiz hekim performansını karşılaştıran ileriye dönük çalışmalar; tedavi kararı, gereksiz işlem, zaman kazanımı, maliyet ve hasta sonuçları gibi ölçütleri içermelidir. Modelin tek başına performansından çok, hekim-model ekibinin güvenli ve etkili çalışıp çalışmadığı değerlendirilmelidir.

Raporlama kalitesi de önemli bir sorundur. Veri seçimi, dışlanan görüntüler, etiketleme yöntemi, hiperparametreler veya dış doğrulama ayrıntıları eksik olduğunda çalışma tekrarlanamaz. Yapay zekâ araştırmalarında güncel raporlama ve yanlılık değerlendirme çerçevelerinin kullanılması; protokollerin önceden kaydedilmesi ve mümkün olduğunda kod ile anonimleştirilmiş verinin paylaşılması kanıt güvenilirliğini artıracaktır (Mongan, Moy, & Kahn, 2020).

14. Gelecek Perspektifleri

Gelecekte en anlamlı gelişme, tek bir veri türüne dayanan modellerden çok modlu sistemlere geçiş olabilir. Radyografi, klinik fotoğraf, ağız içi tarama, anamnez ve uzunlamasına kayıtlar birlikte değerlendirildiğinde çocuğun durumu daha bütüncül biçimde temsil edilebilir. Bununla birlikte veri miktarı arttıkça mahremiyet ve güvenlik gereksinimi de artar. Federatif öğrenme gibi yaklaşımlar, veriyi merkezden çıkarmadan farklı kurumların ortak model geliştirmesine olanak tanıyabilir; ancak teknik ve yönetişim sorunlarını bütünüyle ortadan kaldırmaz.

Açıklanabilir yapay zekâ, hekime yalnızca sonuç değil gerekçe sunmayı amaçlar. Görüntü üzerinde dikkat edilen alanların gösterilmesi veya risk puanına en fazla katkı sağlayan değişkenlerin sıralanması denetimi kolaylaştırabilir. Yine de açıklama görselinin ikna edici görünmesi doğru nedensel açıklama sunduğu anlamına gelmez. Açıklanabilirlik yöntemleri de klinik kullanıcılarla test edilmelidir.

Çocuk diş hekimliği için ortak, çok merkezli ve yaşa göre dengelenmiş veri setlerinin geliştirilmesi önceliklidir. Süt ve karma dişlenme, farklı görüntü cihazları, çeşitli toplumlar ve özel sağlık bakım gereksinimi olan çocuklar yeterince temsil edilmelidir. Modeller sessizce arka planda çalışmak yerine belirsizliği bildirmeli ve eğitim kapsamı dışındaki bir örnekle karşılaştığında karar vermekten kaçınabilmelidir.

En gerçekçi gelecek senaryosu, hekimin klinik muhakemesini güçlendiren insan merkezli yapay zekâdır. İyi tasarlanmış bir sistem rutin ölçümleri hızlandırabilir, gözden kaçabilecek bulguları hatırlatabilir ve risk iletişimini kolaylaştırabilir. Buna karşılık empati, etik değerlendirme, çocuğun gelişim düzeyine uygun iletişim ve aileyle ortak karar verme klinisyenin temel sorumluluğu olmaya devam edecektir (Topol, 2019).

15. Sonuç

Yapay zekâ; çürük saptama, radyografik analiz, dental yaş tahmini, ortodontik değerlendirme, davranış yönlendirme, koruyucu izlem ve eğitim alanlarında çocuk diş hekimliğine önemli katkılar sunma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte mevcut sistemlerin çoğu klinik uygulamaya tam olarak aktarılmadan önce bağımsız ve çok merkezli doğrulamaya gereksinim duymaktadır. Çocuklara özgü anatomik ve davranışsal özellikler dikkate alınmadan geliştirilen modeller yanlış güven oluşturabilir.

Güvenli kullanım için veri mahremiyeti, ebeveyn onamı ve çocuğun katılımı; alt gruplarda adil performans; şeffaf raporlama; klinisyen denetimi ve kullanım sonrası izlem birlikte ele alınmalıdır. Yapay zekâ nihai karar verici değil, çocuğun yararını önceleyen profesyonel karar sürecini destekleyen bir araç olmalıdır. Teknolojinin değeri yalnızca algoritmik doğrulukla değil, gereksiz işlemleri azaltması, erken tanıyı güçlendirmesi, eşit erişimi desteklemesi ve çocuk-aile-hekim ilişkisinin niteliğini korumasıyla ölçülmelidir.

Kaynakça

Alhaidry, H. M., Fatani, B., Alrayes, J. O., Almana, A. M., & Alfhaed, N. K. (2023). ChatGPT in dentistry: A comprehensive review. *Cureus*, *15*(4), e38317. doi:10.7759/cureus.38317

Alharbi, N., & Alharbi, A. S. (2024). AI-driven innovations in pediatric dentistry: Enhancing care and improving outcomes. *Cureus*, *16*(9), e69250. doi:10.7759/cureus.69250

Chan, K. S., & Zary, N. (2019). Applications and challenges of implementing artificial intelligence in medical education: Integrative review. *JMIR Medical Education*, *5*(1), e13930. doi:10.2196/13930

Char, D. S., Shah, N. H., & Magnus, D. (2018). Implementing machine learning in health care—Addressing ethical challenges. *New England Journal of Medicine*, *378*(11), 981-983. doi:10.1056/NEJMp1714229

Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B., Kuleshov, V., DePristo, M., Chou, K., ... Dean, J. (2019). A guide to deep learning in healthcare. *Nature Medicine*, *25*(1), 24-29. doi:10.1038/s41591-018-0316-z

Karamüftüoğlu, N., Yavuz Üçpunar, B., Birben, İ., Altundağ, A. E., Örnek Mullaoğlu, K., & Bal, C. (2026). Artificial intelligence in pediatric dentistry: A systematic review and meta-analysis. *Children*, *13*(1), 152. doi:10.3390/children13010152

Khanagar, S. B., Al-Ehaideb, A., Maganur, P. C., Vishwanathaiah, S., Patil, S., Baeshen, H. A., ... Bhandi, S. (2021). Developments, application, and performance of artificial intelligence in dentistry—A systematic review. *Journal of Dental Sciences*, *16*(1), 508-522. doi:10.1016/j.jds.2020.06.019

LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature*, *521*, 436-444. doi:10.1038/nature14539

Lee, J. H., Kim, D. H., Jeong, S. N., & Choi, S. H. (2018). Detection and diagnosis of dental caries using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. *Journal of Dentistry*, *77*, 106-111. doi:10.1016/j.jdent.2018.07.015

Maltarollo, T. F. H., Shitsuka, C., & Sivieri-Araújo, G. (2023). ChatGPT and its use in paediatric dentistry. *European Archives of Paediatric Dentistry*, *24*, 675-676. doi:10.1007/s40368-023-00838-7

Mongan, J., Moy, L., & Kahn, C. E. (2020). Checklist for Artificial Intelligence in Medical Imaging (CLAIM): A guide for authors and reviewers. *Radiology: Artificial Intelligence*, *2*(2), e200029. doi:10.1148/ryai.2020200029

Ossowska, A., Kusiak, A., & Świetlik, D. (2022). Artificial intelligence in dentistry—Narrative review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(6), 3449. doi:10.3390/ijerph19063449

Patcas, R., Bornstein, M. M., Schätzle, M. A., & Timofte, R. (2022). Artificial intelligence in medico-dental diagnostics of the face: A narrative review of opportunities and challenges. *Clinical Oral Investigations*, *26*(12), 6871-6879. doi:10.1007/s00784-022-04724-2

Rajpurkar, P., Chen, E., Banerjee, O., & Topol, E. J. (2022). AI in health and medicine. *Nature Medicine*, *28*(1), 31-38. doi:10.1038/s41591-021-01614-0

Schwendicke, F., Golla, T., Dreher, M., & Krois, J. (2019). Convolutional neural networks for dental image diagnostics: A scoping review. *Journal of Dentistry*, *91*, 103226. doi:10.1016/j.jdent.2019.103226

Schwendicke, F., Samek, W., & Krois, J. (2020). Artificial intelligence in dentistry: Chances and challenges. *Journal of Dental Research*, *99*(7), 769-774. doi:10.1177/0022034520915714

Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: The convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, *25*(1), 44-56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7

Vishwanathaiah, S., Fageeh, H. N., Khanagar, S. B., & Maganur, P. C. (2023). Artificial intelligence: Its uses and application in pediatric dentistry: A review. *Biomedicines*, *11*(3), 788. doi:10.3390/biomedicines11030788

World Health Organization. (2021). *Ethics and governance of artificial intelligence for health: WHO guidance*. Geneva, Switzerland: Author.

World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, *310*(20), 2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053

BÖLÜM 34

Çocuk Diş Hekimliği ve Yapay Zekâ Uygulamaları

Muhammed Savdi[1]
Alparslan Mustafa Çeler[2]

,

[1] Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, ORCİD: 0009-0002-5855-3073
[2] Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, ORCİD: 0000-0003-4223-0157

GİRİŞ:

Yapay zekâ, insanın öğrenme, akıl yürütme, algılama, dili anlama ve karar verme gibi bilişsel işlevlerini bilgisayar sistemleriyle modellemeyi amaçlayan geniş bir çalışma alanıdır. Alanın erken dönemindeki kuramsal tartışmalar, Turing'in makinelerin zeki davranış gösterip gösteremeyeceğini sorguladığı çalışmasına uzanır (Turing, 1950). Sonraki gelişmeler, belirli görevlerde insan performansıyla yarışan sistemlerden büyük ölçekli görüntü sınıflandırmasına kadar farklı aşamalarda ilerlemiştir. Özellikle AlexNet'in ImageNet yarışmasındaki başarısı, derin öğrenmenin görüntü analizindeki etkisini görünür hâle getirmiştir (Krizhevsky vd., 2012). Günümüzde artan hesaplama gücü, büyük veri kümeleri, grafik işlemciler ve yeni ağ mimarileri, yapay zekâ yöntemlerinin klinik araştırmalarda daha yaygın biçimde incelenmesini sağlamaktadır (LeCun vd., 2015). Türkiye'de ise dünyaca tanınmış matematikçi Cahit Arf, Turing testinin ortaya atılışından yalnızca dokuz yıl sonra, 1959'da Erzurum'da verdiği 'Makine Düşünebilir mi ve Nasıl Düşünebilir?' başlıklı konferansla bu tartışmaya öncülük etmiş; bir insanın düşündüğünün göstergesi sayılabilecek özelliklere makinelerin ne ölçüde sahip olabileceğini felsefi ve teknik bir çerçevede tartışarak, düşünebildiğine ikna olunabilecek somut makine tasarımı örnekleri önermiştir (Arf, 1959).

Diş hekimliği ise panoramik, bitewing ve periapikal radyografi ile Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi(CBCT) ve intraoral fotoğraf gibi görüntüleme yöntemlerinin yoğun kullanıldığı, bu nedenle bilgisayarlı görü tabanlı yapay zekâ uygulamalarının aktif olarak araştırıldığı sağlık alanlarından biridir (Schwendicke vd., 2020).

Yapay zekânın diş hekimliğindeki önemli kullanım amaçlarından biri, niceliksel analiz yapabilen, tekrarlanabilir ve hızlı çalışan bir "ikinci göz" veya klinik karar destek sistemi olarak hekime yardımcı olmasıdır. Özellikle gözden kaçabilecek lezyonların taranması, ölçümlerin otomatikleştirilmesi ve risk değerlendirmesinde destek sağlanması bu yaklaşımın öne çıkan hedeflerindendir (Schwendicke vd., 2020).

YAPAY ZEKÂ TEKNOLOJİLERİ VE TEMEL KAVRAMLAR

Pedodonti alanındaki yapay zekâ çalışmalarını doğru değerlendirebilmek için öncelikle yapay zekânın alt dallarını, kullanılan mimarileri ve değerlendirme metriklerini anlamak gerekir. Bu bölümde bu temel kavramlar pedodontik literatürle ilişkilendirilerek özetlenmektedir.

Yapay Zekâ ve Derin Öğrenme Yöntemleri

Yapay zekâ, insan zekâsını gerektiren görevleri üstlenebilen bilgisayar sistemlerinin tümünü ifade eder. Bu alanın içinde yer alan makine öğrenmesinde ise sistemler, örnek verilerden kalıpları çıkararak yeni durumlar için öngörü üretir. Bu öğrenme üç biçimde gerçekleşir: Sonucu önceden bilinen örneklerle

eğitilen modeller diş görüntüsünü çürük ya da sağlam olarak ayırabilir, sonucu bilinmeyen verilerde ise model benzer örnekleri kendisi gruplandırır. Üçüncü yolda sistem, deneme yanılma yoluyla aldığı ödülleri artırmaya çalışarak öğrenir (Khanagar vd., 2021). Derin öğrenme, birbirine bağlı birçok katmandan oluşan yapay sinir ağlarıyla çalışan bir makine öğrenmesi yaklaşımıdır. Klasik yöntemlerde uzmanın özellikleri önceden belirlemesi gerekirken, derin öğrenme bu özellikleri ham veriden kendisi keşfeder. Veri yeterli ve doğru etiketlenmişse görüntü ve metin gibi karmaşık verilerde güçlü sonuçlar verir (LeCun vd., 2015). Görüntü çözümlemede en yaygın kullanılan yapı olan konvolüsyonel sinir ağları (CNN), görüntüleri gruplara ayırmada, diş ve lezyon kenarlarını çizmede ve görüntüde bu yapıların yerini bulmada kullanılabilir. Ayrıca geniş veri kümeleriyle önceden eğitilmiş bir model, sınırlı sayıda diş verisiyle çalışacak şekilde yeniden düzenlenebilir (LeCun vd., 2015). Dil tarafında doğal dil işleme yöntemleri, hasta kayıtlarından bilgi çıkarma ve klinik metinleri işleme gibi görevlerde incelenmektedir. Bu sistemlerin klinik kullanımında çıktıların doğruluğu ve uygunluğu bir uzman tarafından denetlenmelidir (Khanagar vd., 2021).

Yapay Zekâ Performans Değerlendirme Metrikleri

Tanısal yapay zekâ sistemlerinin klinik değeri, doğruluk, duyarlılık ve özgüllük gibi metriklerle ölçülür. Bu metriklerin pedodonti literatüründe doğru yorumlanması kritik önem taşır:

- Duyarlılık (Sensitivity/Recall): Hastalıklı dişleri doğru tespit etme oranı; çürük taramasında küçük lezyonları kaçırmamak için yüksek olması istenir.
- Özgüllük (Specificity): Sağlıklı dişleri doğru şekilde sağlıklı tanıma oranı; gereksiz tedaviyi önlemek açısından önemlidir.
- Doğruluk (Accuracy): Tüm doğru tahminlerin (doğru pozitif + doğru negatif) toplam örneklere oranıdır.
- Pozitif/Negatif Öngörü Değerleri (PPV/NPV): Test sonucuna göre gerçek hastalık olasılığını gösterir; hastalık prevalansından etkilenir.
- F1 skoru: Precision (pozitif öngörü/precision) ve recall (duyarlılık/recall) değerlerinin harmonik ortalamasıdır; özellikle sınıf dengesizliğinin bulunduğu problemlerde yararlı bir özet ölçü olabilir.
- AUC (ROC Eğrisi Altında Kalan Alan): Sınıflandırıcının farklı eşiklerdeki ayırt etme performansını özetleyen bir ölçüdür. AUC değeri tek başına klinik yararı belirlemez; prevalans, karar eşikleri, çalışma tasarımı ve dış doğrulama gibi unsurlarla birlikte yorumlanmalıdır.

Araştırma ve raporlama kalitesi açısından, modellerin yalnızca iç doğrulama ile değil, bağımsız dış veri kümeleriyle test edilmesi ve uygun raporlama standartlarının kullanılması önemlidir. Dental yapay zekâ literatüründe veri heterojenliği ve dış doğrulama eksikliği, performans sonuçlarının genellenebilirliği açısından temel sınırlılıklar arasında bildirilmektedir (Schwendicke vd., 2020).

ETİK, YASAL VE DÜZENLEYİCİ KONULAR

Yapay zekâ modellerinin geliştirilmesi ve klinikte kullanılması; radyografi, fotoğraf ve klinik kayıt gibi sağlık verilerinin işlenmesini gerektirebilir. Türkiye'de Kişisel Verileri Koruma Kurumu(KVKK), sağlık verilerini özel nitelikli kişisel veri olarak korurken; Avrupa'da Genel Veri Koruma Tüzüğü(GDPR), Amerika Birleşik Devletleri'nde ise Sağlık Sigortası Taşınabilirlik ve Sorumluluk Yasası(HIPAA) kendi uygulama alanlarında benzer koruma çerçeveleri oluşturur. Bu nedenle veri minimizasyonu, erişim kontrolü ve güvenlik önlemleri yalnızca teknik tercihler değil, aynı zamanda hukuki ve etik gerekliliklerdir (Kişisel Verileri Koruma Kurumu, 2025; Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Birliği Konseyi, 2016; U.S. Department of Health and Human Services, 2024). Eğitim verilerinin yetersiz veya dengesiz olması, model performansının hasta grupları arasında değişmesine yol açabileceğinden pedodontik veri kümelerinin klinik ve demografik çeşitliliği ayrıca incelenmelidir. Yapay zekâ destekli bir kararın sorumluluğu ürünün kullanım amacı, klinik bağlam ve yürürlükteki mevzuatla birlikte değerlendirilmelidir; hekim çıktıyı eleştirel biçimde incelemeli ve gerektiğinde teknolojinin rolünü hastaya ya da ebeveyne açıklamalıdır. Tıbbi yazılımlara ilişkin gereklilikler de ürünün kullanım amacına ve yetkili otoriteye göre değişir. Amerika Gıda ve İlaç Dairesi(FDA)'nin yapay zekâ ve makine öğrenmesi tabanlı SaMD eylem planı, güvenlik değerlendirmesinin ürünün tüm yaşam döngüsünü, kullanım sonrası izlemeyi ve model güncellemelerini kapsaması gerektiğini vurgular; çocuklarda kullanılacak sistemlerin performansı da bu bağlamda ayrıca değerlendirilmelidir (U.S. Food and Drug Administration, 2021).

DİŞ HEKİMLİĞİNDE YAPAY ZEKÂ

Yapay zekânın diş hekimliğinde bir çok alanda kullanılmaktadır.

Radyografik Görüntüleme ve Otomatik Analiz

Panoramik, bitewing ve periapikal radyografiler ile CBCT, diş hekimliğindeki yapay zekâ çalışmalarında başlıca veri kaynakları arasında yer alır. Radyografik çürüklerin ve periodontal kemik kaybının belirlenmesini inceleyen çalışmalar umut verici sonuçlar bildirse de performans; görüntüleme yöntemi, hedeflenen görev, veri kümesinin özellikleri ve doğrulama tasarımına bağlı olarak değişmektedir. Bulguların önemli bir kısmının retrospektif ve tek kuruma ait veri kümelerinden elde edilmesi, sonuçların başka klinik ortamlara doğrudan

aktarılmasını güçleştirir. Bu nedenle dış doğrulama ve yöntemsel standardizasyon, bildirilen başarıların genellenebilirliğini değerlendirmek için temel gerekliliklerdir (Krois vd., 2019; García Cantú vd., 2020).

Klinik Uygulama Alanlarına Genel Bakış

Yapay zekânın diş hekimliğindeki başlıca uygulama alanları aşağıda özetlenmektedir (Schwendicke vd., 2020; Khanagar vd., 2021).

- Çürük tespiti ve lezyon segmentasyonu (okluzal, proksimal, kök çürükleri),
- Periodontal hastalık ve alveolar kemik kaybı değerlendirmesi,
- Periapikal patolojilerin (apikal periodontitis, kistler) tespiti ve sınıflandırılması,
- Oral kanser ve premalign lezyonların otomatik taraması,
- Ortodontik sefalometrik analiz, landmark tespiti ve büyüme-gelişim tahmini,
- Dental implant planlaması ve implant sınıflandırması,
- Temporomandibular eklem (TME) ve disk pozisyonu analizi,
- Dental (diş) yaşı tahmini ve adli odontoloji uygulamaları,
- Dental anomalilerin (hipodonti, süpernumerer dişler vb.) tespiti,
- Hasta kayıtlarının analizi, triyaj ve klinik karar destek sistemleri.

Bu uygulamaların önemli bir bölümü erişkin veri kümeleriyle geliştirilmiş olmakla birlikte, pediatrik ve özellikle karışık dişlenme dönemine yönelik çalışmaların sayısı artmaktadır (Vishwanathaiah vd., 2023).

ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİNDE (PEDODONTİ) YAPAY ZEKÂ UYGULAMALARI

Pedodontide yapay zekâ araştırmaları; görüntülemeye dayalı tanı, dental gelişimin değerlendirilmesi, anomalilerin belirlenmesi ve hastalık riskinin öngörülmesi gibi başlıklarda yoğunlaşmaktadır. Alanın kapsamını inceleyen bir derlemede, 31 Aralık 2022'ye kadar belirlenen 351 kayıttan uygunluk ölçütlerini karşılayan 25 özgün çalışma değerlendirilmiş; çalışmaların tanı, klinik karar desteği ve koruyucu uygulamalar çevresinde toplandığı bildirilmiştir (Vishwanathaiah vd., 2023). Bununla birlikte pediatrik veri kümelerinin görece küçük olması, büyüme sürecinde dental morfolojinin değişmesi ve çocuklara ait sağlık verilerinin daha hassas etik koşullar altında işlenmesi, modellerin geliştirilmesini ve farklı gruplara aktarılmasını güçleştirmektedir (Vishwanathaiah vd., 2023).

Çürük Tespiti ve Erken Çocukluk Çürüğü (EÇÇ)

Erken çocukluk çürüğü (EÇÇ), küçük çocuklarda önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erken tanı ve riskin doğru belirlenmesi, koruyucu yaklaşım ve uygun tedavi planlaması açısından önem taşır. Pedodontide yapay zekâ çalışmalarının önemli bir bölümü EÇÇ'nin tanısı ve risk sınıflandırmasına odaklanmaktadır (Vishwanathaiah vd., 2023).

Yapay zekânın bu alandaki önemli uygulamalarından biri radyografik çürük tespitidir. Derin öğrenme modelleri dental görüntülerde çürük lezyonlarının saptanmasını ve sınıflandırılmasını destekleyebilir. Pediatrik çalışmalarda umut verici duyarlılık ve özgüllük sonuçları bildirilmiş olmakla birlikte, görüntüleme modalitesi, hedef lezyon, veri kümesi ve doğrulama tasarımındaki farklılıklar nedeniyle tek bir performans değerinin genellenmesi uygun değildir (Moharrami vd., 2024; Kühnisch vd., 2022).

İntraoral fotoğrafların analizi de çürük tespitinde araştırılan yaklaşımlardan biridir. Farklı görüntü sınıflandırma modelleri, ağız içi görüntülerden çürük lezyonlarını belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu yaklaşımın ev temelli tarama ve tele-diş hekimliği açısından potansiyeli bulunmakla birlikte görüntü kalitesi, çekim standardizasyonu ve dış doğrulama önemli sınırlılıklardır (Moharrami vd., 2024; Kühnisch vd., 2022).

Çürük lezyonlarının saptanmasına ek olarak, lezyonların sınıflandırılması ve hastalık riskinin tahmini gibi farklı alt görevler de araştırılmaktadır. Bu çalışmaların ortak amacı, erken tanı ve koruyucu müdahaleyi destekleyen araçlar geliştirmektir (Vishwanathaiah vd., 2023).

Diş Yaşı Tahmini ve Büyüme-Gelişim Değerlendirmesi

Diş yaşı tahmini; adli diş hekimliği, pedodonti ve ortodontik değerlendirme açısından önemli bir uygulama alanıdır. Geleneksel yöntemler manuel evreleme gerektirebilir ve gözlemciler arası farklılıklardan etkilenebilir. Derin öğrenme ile panoramik radyografilerden kronolojik yaş tahminine yönelik modeller geliştirilmiştir (Vila-Blanco vd., 2020).

Yapay zekâ tabanlı sistemler panoramik radyografilerden dental gelişim özelliklerini çıkararak kronolojik yaş tahmini yapabilir. Ancak hata düzeyi veri kümesine, yaş dağılımına ve model mimarisine göre değiştiğinden sonuçların belirli popülasyonlara genellenebilirliği ayrıca değerlendirilmelidir (Vila-Blanco vd., 2020).

Pediatrik ve karışık dişlenme dönemine özgü modellerin geliştirilmesi, çocuk popülasyonunda modelin klinik uygunluğunu artırabilecek bir araştırma alanıdır; ancak bu tür modellerin klinik üstünlüğü çok merkezli dış doğrulama çalışmalarıyla gösterilmelidir (Vila-Blanco vd., 2020).

Diş Gelişim Bozukluklarının Tespiti (MIH ve Mine Defektleri)

Molar insizör hipomineralizasyonu (MIH), bir veya daha fazla birinci kalıcı moları ve sıklıkla kesici dişleri etkileyebilen gelişimsel bir mine defektidir. Tanı temel olarak klinik değerlendirmeye dayanır; lezyonların görsel özelliklerinin farklı mine defektleriyle örtüşebilmesi sınıflandırmayı zorlaştırabilir (Lygidakis vd., 2022; Rodd vd., 2021).

Yapay zekâ, intraoral fotoğraflardan MIH ve diğer dental mine anomalilerinin sınıflandırılmasını araştıran modellerde kullanılmaktadır. Ayrıca hipodonti ve süpernumerer dişler gibi dental anomalilerin görüntüler üzerinden otomatik saptanmasına yönelik çalışmalar da bulunmaktadır (Hartman vd., 2024). Özellikle erken karışık dişlenme döneminde süpernumerer dişlerin panoramik radyografilerden CNN tabanlı modellerle saptanabileceğini gösteren pilot bir çalışma, bu yaklaşımın araştırma potansiyelini desteklemektedir (Mine vd., 2022).

Ortodontik Değerlendirme ve Sefalometrik Analiz

Pedodonti pratiği, büyüme-gelişim dönemindeki çocuklarda erken ortodontik değerlendirmeyi de kapsar. Yapay zekâ yöntemleri; anatomik landmark tespiti, sefalometrik ölçümlerin otomatikleştirilmesi, maloklüzyon sınıflandırması ve büyüme-gelişim değerlendirmesi gibi görevlerde incelenmektedir (Schwendicke vd., 2021; Hendrickx vd., 2024). Bu uygulamaların klinik geçerliliği, kullanılan veri kümeleri ve dış doğrulama sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir.

Otomatik sefalometrik landmark tespiti, iki boyutlu görüntülerde klinik olarak kabul edilebilir doğruluk ve bir dakikadan kısa analiz süresi bakımından umut verici sonuçlar göstermektedir. Bununla birlikte çalışmaların çoğunda yanlılık riskinin yüksek olması ve sistemlerin genellenebilirlik ile sağlamlık açısından geliştirilme gereksinimi, yapay zekâ çıktılarının uzman değerlendirmesiyle birlikte yorumlanmasını gerekli kılar (Schwendicke vd., 2021; Hendrickx vd., 2024).

Çürük Risk Değerlendirmesi ve Tahmin Modelleri

Çürük; diyet, oral hijyen, florür kullanımı, tükürük/biyofilm özellikleri, mikrobiyom, genetik yatkınlık ve sosyoekonomik faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır. Makine öğrenmesi tabanlı çalışmalar, çevresel, klinik ve davranışsal değişkenlerin bir araya getirilerek çocuklarda çürük riskinin tahmin edilmesini araştırmaktadır (Pang vd., 2021; Karhade vd., 2021).

Makine öğrenmesi tabanlı modeller; klinik ve davranışsal değişkenleri birleştirerek çocuklarda EÇÇ riskini tahmin etmeyi amaçlamaktadır. Örneğin ergenlerde çevresel ve genetik faktörleri kullanan bir risk modeli ile çocuklarda

ECC durumunu sınıflandıran otomatik bir makine öğrenmesi modeli umut verici sonuçlar bildirmiştir (Pang vd., 2021; Karhade vd., 2021).

Davranış ve Anksiyete Yönetimi

Dental anksiyete ve korku, çocukların dental tedavi sırasında kooperasyonunu ve tedavi deneyimini etkileyebilir; bu nedenle davranış yönetimine yönelik teknoloji destekli müdahaleler pediatrik diş hekimliğinde araştırılmaktadır. Yapay zekâdan bağımsız bir teknoloji olan sanal gerçeklik (VR), çocuklarda dikkat dağıtma amacıyla kullanılmaktadır.

Pediatrik Uyku Apnesi ve Hava Yolu Değerlendirmesi

Çocuklarda obstrüktif uyku apnesinin değerlendirilmesinde kraniyofasiyal ve dental bulgular klinik açıdan dikkate alınabilir. Diş hekimlerinin riskli çocukları fark ederek uygun değerlendirmeye yönlendirmesi önemlidir.

Yapay zekâ yöntemleri, kraniyofasiyal görüntülerden özellik çıkarılması ve hava yolu değerlendirmesinin otomatikleştirilmesi amacıyla araştırılmaktadır. Bununla birlikte pediatrik obstrüktif uyku apnesinde bu modellerin klinik yararı, tanısal doğruluğu ve farklı merkezlerdeki genellenebilirliği henüz yeterince ortaya konmamıştır. Kesin tanı, klinik değerlendirme ve kabul edilmiş tanısal standartlar çerçevesinde konulmalıdır (Zhang vd., 2026).

Tele-Diş Hekimliği ve Uzaktan Tarama

Tele-diş hekimliği, özellikle erişimin sınırlı olduğu bölgelerde uzaktan değerlendirme ve triyaj açısından potansiyel taşımaktadır. Yapay zekâ ile görüntü analizinin tele-diş hekimliği iş akışına eklenmesi araştırılmaktadır; ancak bu uygulamaların gerçek klinik sonuçları ve genellenebilirliği ayrıca değerlendirilmelidir (Moharrami vd., 2024).

Pedodonti Alanında Yapay Zekâ Destekli Eğitim

Yapay zekâ ve diğer dijital teknolojiler diş hekimliği eğitiminde simülasyon, geri bildirim ve içerik üretimi gibi alanlarda araştırılmaktadır. Pedodonti eğitimindeki uygulamalar ise henüz gelişmekte olan bir alandır.

- Sanal hasta platformları: Ağız içi fotoğraflar ve panoramik görüntüler üzerinden gerçekçi vaka simülasyonları ile öğrencilerin tanı ve tedavi planlama becerilerinin geliştirilmesi,
- Otomatik geri bildirim: Çürük tespiti ve evreleme egzersizlerinde öğrencinin yanıtlarına anında ve standardize geri bildirim veren yapay zekâ modülleri,
- VR tabanlı prosedür simülasyonları: Restoratif ve davranış yönetimi prosedürlerinin güvenli ortamda tekrarlanabilir şekilde uygulanabilmesi (haptik geri bildirim sistemleri),

- Büyük dil modeli tabanlı öğrenme asistanları: Literatür özetleme, vaka senaryosu üretme, öğrenci sorularını yanıtlama ve sınav materyali hazırlama gibi görevlerde destek sağlama.

Bu araçların eğitim süreçlerine katkısı araştırılmaya devam ederken, gerçek hasta verilerinin eğitim amacıyla kullanımında veri güvenliği, uygun yetkilendirme ve etik ilkeler gözetilmelidir (Schwendicke vd., 2020; Khanagar vd., 2021; Kişisel Verileri Koruma Kurumu, 2025; Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Birliği Konseyi, 2016; U.S. Department of Health and Human Services, 2024).

SONUÇ

Yapay zekâ, diş hekimliğinde ve özellikle çocuk diş hekimliğinde tanısal süreçler, klinik karar desteği, davranış yönetimi, tele-diş hekimliği ve eğitim gibi farklı alanlarda araştırılmaktadır. Çürük tespiti, diş yaşı tahmini, MIH gibi gelişimsel bozuklukların belirlenmesi, çürük riskinin öngörülmesi ve ortodontik büyüme-gelişim değerlendirmesi, mevcut literatürde öne çıkan uygulama alanlarıdır.

Mevcut kanıtlar, yapay zekâ sistemlerinin özellikle görüntü temelli tarama görevlerinde umut verici performans gösterebildiğini ancak bu başarıların önemli bir bölümünün retrospektif ve kurum içi veri kümelerinden geldiğini göstermektedir. Klinik pratiğe güvenli ve etkili geçiş için pediatrik popülasyona özgü, temsili veri kümelerinin oluşturulması, çok merkezli prospektif dış doğrulama çalışmalarının yürütülmesi ve etik-düzenleyici çerçevelerin netleştirilmesi gerekmektedir (Vishwanathaiah vd., 2023).

Pedodonti uzmanının rolü, yapay zekâ çıktısını klinik muayene, hasta özellikleri ve mevcut kanıtlarla birlikte değerlendirmektir. Bu sistemler hekimin yerine geçen araçlar olarak değil, tanı ve karar süreçlerini destekleyen teknolojiler olarak konumlandırılmalıdır. Klinik yararın gösterilmesi, veri güvenliğinin sağlanması ve uzman denetiminin sürdürülmesi koşuluyla yapay zekâ, çocukların ağız ve diş sağlığının korunmasına katkı sağlayabilir.

KAYNAKÇA

Arf, C. (1959). *Makine Düşünebilir mi ve Nasıl Düşünebilir?* Atatürk Üniversitesi – Üniversite Çalışmalarını Muhite Yayma ve Halk Eğitimi Yayınları Konferanslar Serisi No: 1, Erzurum, (s.91–103).

Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Birliği Konseyi. (2016). *Regulation (EU) 2016/679 (General Data Protection Regulation).* EUR-Lex. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/

García Cantú, A., Gehrung, S., Krois, J., Chaurasia, A., Gomez Rossi, J., Gaudin, R., Elhennawy, K., ve Schwendicke, F. (2020). Detecting caries lesions of different radiographic extension on bitewings using deep learning. *Journal of Dentistry, 100*, 103425. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103425

Hartman, H., Nurdin, D., Akbar, S., Cahyanto, A., ve Setiawan, A. S. (2024). Exploring the potential of artificial intelligence in paediatric dentistry: A systematic review on deep learning algorithms for dental anomaly detection. *International Journal of Paediatric Dentistry, 34*(5), 639–652. https://doi.org/10.1111/ipd.13164

Hendrickx, J., Gracea, R. S., Vanheers, M., Winderickx, N., Preda, F., Shujaat, S., ve Jacobs, R. (2024). Can artificial intelligence-driven cephalometric analysis replace manual tracing? A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Orthodontics, 46*(4), cjae029. https://doi.org/10.1093/ejo/cjae029

Karhade, D. S., Roach, J., Shrestha, P., Simancas-Pallares, M. A., Ginnis, J., Burk, Z. J. S., Ribeiro, A. A., Cho, H., Wu, D., ve Divaris, K. (2021). An automated machine learning classifier for early childhood caries. *Pediatric Dentistry, 43*(3), 191–197.

Khanagar, S. B., Al-Ehaideb, A., Maganur, P. C., Vishwanathaiah, S., Patil, S., Baeshen, H. A., Sarode, S. C., ve Bhandi, S. (2021). Developments, application, and performance of artificial intelligence in dentistry—A systematic review. *Journal of Dental Sciences, 16*(1), 508–522. https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.06.019

Kişisel Verileri Koruma Kurumu. (2025). *Özel nitelikli kişisel verilerin işlenmesine ilişkin rehber.* https://www.kvkk.gov.tr/Icerik/8184/Ozel-Nitelikli-Kisisel-Verilerin-Islenmesine-Iliskin-Rehber

Krizhevsky, A., Sutskever, I., ve Hinton, G. E. (2012). ImageNet classification with deep convolutional neural networks. F. Pereira, C. J. C. Burges, L. Bottou, ve K. Q. Weinberger (Ed.), *Advances in Neural Information Processing Systems* içinde (Cilt 25). Curran Associates, Inc.

Krois, J., Ekert, T., Meinhold, L., Golla, T., Kharbot, B., Wittemeier, A., Dörfer, C., ve Schwendicke, F. (2019). Deep learning for the radiographic detection of periodontal bone loss. *Scientific Reports, 9*, 8495. https://doi.org/10.1038/s41598-019-44839-3

Kühnisch, J., Meyer, O., Hesenius, M., Hickel, R., ve Gruhn, V. (2022). Caries detection on intraoral images using artificial intelligence. *Journal of Dental Research, 101*(2), 158–165. https://doi.org/10.1177/00220345211032524

LeCun, Y., Bengio, Y., ve Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature, 521*(7553), 436–444. https://doi.org/10.1038/nature14539

Lygidakis, N. A., Garot, E., Somani, C., Taylor, G. D., Rouas, P., ve Wong, F. S. L. (2022). Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with molar-incisor-hypomineralisation (MIH): An updated European Academy of Paediatric Dentistry policy document. *European Archives of Paediatric Dentistry, 23*(1), 3–21. https://doi.org/10.1007/s40368-021-00668-5

Mine, Y., Iwamoto, Y., Okazaki, S., Nakamura, K., Takeda, S., Peng, T. Y., Mitsuhata, C., Kakimoto, N., Kozai, K., ve Murayama, T. (2022). Detecting the presence of supernumerary teeth during the early mixed dentition stage using deep learning algorithms: A pilot study. *International Journal of Paediatric Dentistry, 32*(5), 678–685. https://doi.org/10.1111/ipd.12946

Moharrami, M., Farmer, J., Singhal, S., Watson, E., Glogauer, M., Johnson, A. E. W., Schwendicke, F., ve Quiñonez, C. (2024). Detecting dental caries on oral photographs using artificial intelligence: A systematic review. *Oral Diseases, 30*(4), 1765–1783. https://doi.org/10.1111/odi.14659

Pang, L., Wang, K., Tao, Y., Zhi, Q., Zhang, J., ve Lin, H. (2021). A new model for caries risk prediction in teenagers using a machine learning algorithm based on environmental and genetic factors. *Frontiers in Genetics, 12*, 636867. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.636867

Rodd, H. D., Graham, A., Tajmehr, N., Timms, L., ve Hasmun, N. (2021). Molar-incisor hypomineralisation: Current knowledge and practice. *International Dental Journal, 71*(4), 285–291. https://doi.org/10.1111/idj.12624

Schwendicke, F., Samek, W., ve Krois, J. (2020). Artificial intelligence in dentistry: Chances and challenges. *Journal of Dental Research, 99*(7), 769–774. https://doi.org/10.1177/0022034520915714

Schwendicke, F., Chaurasia, A., Arsiwala, L., Lee, J.-H., Elhennawy, K., Jost-Brinkmann, P.-G., Demarco, F. F., ve Krois, J. (2021). Deep learning for cephalometric landmark detection: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations, 25*(7), 4299–4309. https://doi.org/10.1007/s00784-021-03990-w

Turing, A. M. (1950). Computing machinery and intelligence. *Mind, 59*(236), 433–460. https://doi.org/10.1093/mind/LIX.236.433

U.S. Department of Health and Human Services. (2024). *The HIPAA Privacy Rule.* https://www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/privacy/index.html

U.S. Food and Drug Administration. (2021). *Artificial intelligence/machine learning (AI/ML)-based software as a medical device (SaMD) action plan.* https://www.fda.gov/media/145022/download

Vila-Blanco, N., Carreira, M. J., Varas-Quintana, P., Balsa-Castro, C., ve Tomás, I. (2020). Deep neural networks for chronological age estimation from OPG images. *IEEE Transactions on Medical Imaging, 39*(7), 2374–2384. https://doi.org/10.1109/TMI.2020.2968765

Vishwanathaiah, S., Fageeh, H. N., Khanagar, S. B., ve Maganur, P. C. (2023). Artificial intelligence its uses and application in pediatric dentistry: A review. *Biomedicines, 11*(3), 788. https://doi.org/10.3390/biomedicines11030788

Zhang, J., Tan, J., Tong, X., Wang, H., Zhao, Y., Song, J., ve Liu, Y. (2026). Interpretable two-stage deep learning for pediatric obstructive sleep apnea diagnosis using lateral cephalograms. *Frontiers in Pediatrics, 14*, 1817094. https://doi.org/10.3389/fped.2026.1817094

BÖLÜM 35

Çocuklarda Kronik Spontan Ürtiker: Güncel Tanı, Biyobelirteçler ve Omalizumab Tedavisi

***Gaye Kocatepe*[1]**

[1] Uzman Dr., Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aksaray, Türkiye
ORCID: 0000-0003-3132-2240

1. Giriş

Ürtiker, yüzeyel dermiste mast hücresi aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan kaşıntılı ürtiker plakları, anjiyoödem veya her ikisi ile seyreden heterojen bir hastalık grubudur. Kronik ürtiker, bulguların altı haftadan uzun sürmesiyle tanımlanır ve kronik spontan ürtiker (KSÜ) ile kronik indüklenebilir ürtikerler olarak sınıflandırılır. KSÜ'de lezyonlar belirgin ve tekrarlanabilir bir dış tetikleyici olmaksızın gelişir. Güncel uluslararası kılavuz, tanım ve sınıflandırmada bu yaklaşımı sürdürmekte; tanı ve tedavide hastalık kontrolünü hedefleyen basamaklı bir strateji önermektedir. (Zuberbier et al., 2026)

Çocukluk çağında KSÜ erişkinlerden daha az sıklıkta görülse de klinik yükü küçümsenmemelidir. Kaşıntı ve anjiyoödem, uyku kalitesini, okul devamını, sosyal yaşamı ve aile işlevselliğini etkileyebilir. Pediatrik hastalarda enfeksiyonlar, ilaçlar ve besinlerle zamansal birliktelik sık sorgulanmakla birlikte, kronik seyirde her birlikteliğin nedensel olmadığı özellikle vurgulanmalıdır. Gereksiz eliminasyon diyetleri ve geniş alerji testleri hem maliyeti artırabilir hem de çocuklarda beslenme sorunlarına yol açabilir. (Zuberbier et al., 2026)

2. Epidemiyoloji ve Doğal Seyir

Pediatrik kronik ürtiker prevalansı çalışmalara, yaş gruplarına ve kullanılan tanımlara göre değişmektedir. Tek merkezli güncel pediatrik serilerde KSÜ, kronik ürtiker olgularının önemli bölümünü oluşturmaktadır. Örneğin 2024 yılında yayımlanan 150 çocukluk kronik ürtiker olgusunu içeren gerçek yaşam çalışmasında olguların %64,7'si KSÜ olarak sınıflandırılmıştır. Aynı kohortta otoimmün hastalıklar, özellikle otoimmün tiroidit, belirli bir alt grupta saptanmıştır. (Özhan & Arıkoğlu, 2024)

Doğal seyir heterojendir. Bazı çocuklarda aylar içinde spontan remisyon gelişirken bir bölümünde hastalık yıllarca devam edebilir. Hastalık süresi, eşlik eden anjiyoödem, indüklenebilir ürtiker birlikteliği ve otoimmün özellikler doğal seyir açısından araştırılan değişkenler arasındadır; ancak bireysel prognozu kesin biçimde öngören bir belirteç bulunmamaktadır. (Özhan & Arıkoğlu, 2024; Zuberbier et al., 2026)

3. Patogenez: Mast Hücresinden Otoimmüniteye

KSÜ'nün merkezinde kutanöz mast hücrelerinin ve bazofillerin aktivasyonu yer alır. Histamin başta olmak üzere çeşitli mediyatörlerin salınması vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış, eritem, ödem ve kaşıntıya neden olur. Bununla birlikte KSÜ yalnızca histamin fazlalığı olarak değerlendirilemez; IgE/FcεRI ekseni, otoantikorlar, kompleman-koagülasyon yolları, hücresel inflamasyon ve nöroimmün mekanizmalar hastalığın biyolojik heterojenitesine katkıda bulunur. (Zuberbier et al., 2026)

Güncel yaklaşımda otoimmün KSÜ için iki ana endotype üzerinde durulmaktadır. Tip I otoimmünite ya da 'autoallergy', öz antijenlere karşı IgE antikorlarının rol oynadığı mekanizmayı; tip IIb otoimmünite ise IgG sınıfı otoantikorların IgE veya yüksek afiniteli IgE reseptörüne karşı geliştiği mekanizmayı ifade eder. Tip IIb özellikleri taşıyan hastalarda düşük total IgE, bazopeni/eozinopeni, otoantikor pozitifliği ve daha dirençli hastalık fenotipi bildirilebilmektedir. Bu ayrım araştırma açısından önemlidir; ancak günlük pediatrik pratikte endotype tayini henüz rutin bir zorunluluk değildir. (Agache et al., 2022)

4. Klinik Bulgular ve Ayırıcı Tanı

Tipik ürtiker plağı ani başlayan, kaşıntılı, eritemli veya soluk merkezli, değişken büyüklükte yüzeyel bir kabarıklıktır ve tek bir lezyon genellikle 24 saat içinde iz bırakmadan kaybolur. Anjiyoödem daha derin dermis ve subkutan dokuyu tutar; ağrı veya yanma kaşıntıdan daha belirgin olabilir ve gerilemesi 72 saate kadar uzayabilir.

Öyküde lezyonların süresi ve görünümü, anjiyoödem, ateş veya sistemik bulgular, ilaç kullanımı, enfeksiyonlar, fiziksel tetikleyiciler, aile öyküsü ve eşlik eden otoimmün hastalıklar sorgulanmalıdır. Tek tek lezyonların 24 saatten uzun sürmesi, purpura veya rezidüel pigmentasyon bırakması, belirgin ateş, kemik-eklem ağrısı veya diğer sistemik bulgular ürtikeryal vaskülit ve otoinflamatuvar hastalıklar gibi alternatif tanıları düşündürmelidir. İzole, tekrarlayan anjiyoödemde herediter anjiyoödem ayrıca değerlendirilmelidir. (Zuberbier et al., 2026)

5. Tanısal Yaklaşım

KSÜ tanısı kliniktir. Tanısal değerlendirmenin amacı ürtikerin varlığını doğrulamak, kronik spontan ve indüklenebilir formları ayırmak, önemli ayırıcı tanıları dışlamak, hastalık aktivitesi ve kontrolünü belirlemek ve bireysel olarak anlamlı eşlik eden durumları saptamaktır. Güncel kılavuzlar, ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneyi temel alır ve indisriminant geniş laboratuvar taramalarından kaçınılmasını önerir.

Temel laboratuvar incelemeleri klinik bağlama göre sınırlı tutulmalıdır. Tam kan sayımı ve inflamasyon belirteçleri seçilmiş hastalarda yararlı olabilir. Tiroid fonksiyonları ve tiroid otoantikorları otoimmünite şüphesi veya klinik gerekçe olduğunda değerlendirilebilir. Besin veya inhalan spesifik IgE testleri yalnızca öykü IgE aracılı bir reaksiyon düşündürüyorsa istenmelidir; KSÜ'nün nedenini bulmak amacıyla rutin geniş panel testlerinin kullanılması uygun değildir. Kronik indüklenebilir ürtiker şüphesinde ilgili provokasyon testleri tanıyı destekler. (Zuberbier et al., 2026)

6. Hastalık Aktivitesi, Kontrol ve Yaşam Kalitesi

KSÜ yönetiminde yalnızca 'döküntü var/yok' değerlendirmesi yeterli değildir. Urticaria Activity Score over 7 days (UAS7), yedi gün boyunca günlük ürtiker plağı sayısı ve kaşıntı şiddetini birleştirerek hastalık aktivitesini nicel olarak değerlendirir. Urticaria Control Test (UCT) ise son dört haftadaki hastalık kontrolünü değerlendirir; 12 ve üzerindeki skorlar genel olarak iyi kontrolü gösterir. Bu araçlar klinik izlemde, tedavi basamağının değiştirilmesinde ve omalizumab yanıtının standardize edilmesinde değerlidir.

Yaşam kalitesi değerlendirmesi özellikle çocuk ve adölesanlarda önem taşır. Uyku bozukluğu, okul devamsızlığı, görünür lezyonlara bağlı sosyal kaygı ve sürekli yeni atak beklentisi hastalık yükünü artırabilir. Bu nedenle tedavi hedefi yalnızca lezyon sayısını azaltmak değil, tam veya tama yakın hastalık kontrolünü ve normal günlük yaşamı sağlamaktır. (Zuberbier et al., 2026)

7. Tedavi: Güncel Basamaklı Yaklaşım

Tedavide temel hedef tam hastalık kontrolüdür. İlk basamakta sedatif etkisi düşük ikinci kuşak H1-antihistaminikler tercih edilir. Birinci kuşak antihistaminiklerin sedasyon, bilişsel performans ve öğrenme üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle çocuklarda rutin kullanımı uygun değildir. Standart dozla kontrol sağlanamadığında güncel uluslararası kılavuz, ikinci kuşak H1-antihistaminik dozunun gerektiğinde lisanslı dozun dört katına kadar artırılmasını tedavi algoritmasının bir parçası olarak ele almaktadır; pediatrik yaş, ürün özellikleri ve yerel ruhsat bilgileri mutlaka dikkate alınmalıdır. (Zuberbier et al., 2026)

Yüksek doz ikinci kuşak H1-antihistaminiklere rağmen kontrolsüz kronik ürtikerde güncel 2026 uluslararası kılavuz omalizumab eklenmesini güçlü konsensusla önermektedir. Sistemik kortikosteroidlerin kronik kullanımı önerilmez; yalnızca seçilmiş ağır alevlenmelerde kısa süreli kullanım gündeme gelebilir. Omalizumaba yanıtsız olgularda siklosporin gibi ileri basamak seçenekler uzman merkezlerde risk-yarar dengesi gözetilerek değerlendirilebilir. (Zuberbier et al., 2026)

8. Omalizumab: Etki Mekanizması ve Pediatrik Kullanım

Omalizumab, serbest IgE'ye bağlanan rekombinant humanize monoklonal anti-IgE antikorudur. Serbest IgE düzeyini azaltması ve mast hücresi/bazofil yüzeyindeki FcεRI ekspresyonunu zaman içinde düşürmesi, KSÜ'deki etkisinin temel mekanizmaları arasındadır. Etkinliğinin bazı hastalarda çok erken ortaya çıkması ise mekanizmanın yalnızca reseptör down-regülasyonundan ibaret olmadığını düşündürmektedir. (Agache et al., 2022)

EAACI biyolojik tedavi kılavuzu omalizumabı erişkinler ve 12-17 yaş pediatrik popülasyonda antihistaminiklere dirençli KSÜ için ele almaktadır.

Klinik uygulamada KSÜ için kullanılan doz, hastanın total IgE düzeyi veya vücut ağırlığına göre hesaplanan alerjik astım dozlamasından farklıdır. Ruhsat, yaş sınırı ve ürün bilgileri ülkeye göre kontrol edilmelidir. (Agache et al., 2022)

Pediatrik gerçek yaşam verileri giderek artmaktadır. 2024 tarihli bir seride yüksek doz antihistaminiklere rağmen semptomatik kalan 16 çocuk omalizumabla tedavi edilmiş; 13'ünde iyi/tam yanıt, üçünde parsiyel yanıt bildirilmiş ve median UAS7 altı ay sonunda 32'den 3'e gerilemiştir. 2025 sistematik derleme ve meta-analizinde 36 çalışma değerlendirilmiş, havuzlanmış omalizumab yanıt oranı %88,0 ve tam yanıt oranı %51,0 olarak bildirilmiştir. On iki yaş altındaki kanıtlar daha sınırlı olmakla birlikte yayımlanan olgu ve seriler umut vericidir; bu yaş grubunda kullanım ruhsat durumu ve bireysel klinik gereklilik çerçevesinde değerlendirilmelidir. (Alomari et al., 2025)

9. Omalizumab Yanıtının Değerlendirilmesi

Omalizumab yanıtı erken veya geç ortaya çıkabilir. Bu nedenle ilk dozlardan sonra tam yanıt görülmemesi otomatik olarak tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir. UAS7 ve UCT'nin başlangıçta ve takipte kaydedilmesi, yanıtın objektif biçimde değerlendirilmesine olanak sağlar. Tam kontrol, iyi kontrol, parsiyel yanıt ve yanıtsızlık tanımları çalışmalar arasında farklılık gösterebildiğinden literatür karşılaştırmalarında kullanılan yanıt kriterinin belirtilmesi önemlidir. (Agache et al., 2022; Zuberbier et al., 2026)

2026'da yayımlanan 44 adölesanı içeren gerçek yaşam çalışmasında hastaların %40,9'u altıncı ayda UAS7=0 ve UCT=16 ile tanımlanan tam kontrole ulaşmıştır. Daha kısa omalizumab öncesi hastalık süresi ve daha yüksek başlangıç mutlak eozinofil sayısı bağımsız tam kontrol öngördürücüleri olarak bulunmuş; birinci aydaki erken klinik yanıt da daha sonraki tedavi başarısıyla ilişkili görülmüştür. Bu bulgular pediatrik alanda önemli olmakla birlikte daha büyük prospektif kohortlarda doğrulanmalıdır. (Hişmioğullari et al., 2026)

10. Biyobelirteçler: Kişiselleştirilmiş Tedaviye Doğru

KSÜ'de biyobelirteç araştırmalarının iki temel amacı vardır: hastalığın biyolojik endotype'ını tanımlamak ve tedavi yanıtını öngörmek. Klinik kullanıma girmiş, tek başına yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir omalizumab yanıt biyobelirteci henüz yoktur. Bu nedenle mevcut belirteçler karar destekleyici adaylar olarak görülmeli, tedaviye erişimi tek başına belirleyen testler olarak kullanılmamalıdır. (Aktaş et al., 2025; Cain et al., 2025; Kim et al., 2024; Zuberbier et al., 2026)

10.1. Total IgE

Total serum IgE en fazla araştırılan adaylardan biridir. Çok düşük başlangıç IgE düzeyleri bazı kohortlarda omalizumaba daha düşük veya daha geç yanıtla ilişkilendirilmiştir. 2025 yılında yayımlanan 72 hastalık bir çalışmada yanıt

verenlerde başlangıç total IgE düzeyleri yanıtsızlardan daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte farklı gerçek yaşam çalışmalarında sonuçlar tutarlı değildir ve tek bir evrensel eşik değer klinik kullanım için doğrulanmamıştır. Total IgE'nin en yararlı rolü, diğer klinik ve immünolojik değişkenlerle birlikte endotype yaklaşımının parçası olabilir. (Aktaş et al., 2025; Cain et al., 2025; Kim et al., 2024)

10.2. Bazofiller, Eozinofiller ve Otoimmünite

Bazopeni ve eozinopeni, özellikle tip IIb otoimmün özellikler taşıyan daha aktif hastalıkla ilişkilendirilen parametrelerdir. Bazofil histamin salınım testi ve bazofil aktivasyon testleri araştırmalarda kullanılsa da standardizasyon ve erişilebilirlik sorunları rutin pediatrik uygulamayı sınırlar. Anti-TPO ve diğer tiroid otoantikorları da otoimmün fenotipin göstergeleri olarak araştırılmaktadır. (Zuberbier et al., 2026)

Pediatrik 2026 gerçek yaşam verisinde daha yüksek başlangıç eozinofil sayısının altıncı ayda tam kontrol ile bağımsız ilişkisi bildirilmiştir. Buna karşılık erişkin ağırlıklı bazı kohortlarda eozinofil sayısı omalizumab yanıtını öngörmemiştir. Bu farklılıklar yaş, endotype, yanıt tanımı ve örneklem büyüklüğü gibi faktörlerin biyobelirteç çalışmalarını etkilediğini göstermektedir. (Aktaş et al., 2025; Cain et al., 2025; Kim et al., 2024)

10.3. CRP ve Sistemik İnflamatuvar İndeksler

CRP hastalık aktivitesi ve sistemik inflamasyonla ilişkili olabilse de omalizumab yanıtını öngörmedeki performansı çalışmalar arasında değişmektedir. Tam kan sayımından kolaylıkla hesaplanabilen nötrofil/lenfosit oranı (NLR), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII; nötrofil × trombosit / lenfosit) ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI; nötrofil × monosit / lenfosit) düşük maliyetleri nedeniyle ilgi çekmektedir. (Kocatepe et al., 2024)

Ancak bu indekslerin özgüllüğü düşüktür ve enfeksiyon, obezite, stres, kortikosteroid kullanımı ve birçok inflamatuvar durumdan etkilenebilir. 2025 tarihli bir omalizumab biyobelirteç çalışmasında SII ve SIRI tedavi yanıtını öngörmemiştir. (Aktaş et al., 2025)

11. Tedavi Güvenliği

Omalizumabın pediatrik KSÜ'deki mevcut güvenlilik verileri genel olarak olumludur. 2025 pediatrik sistematik derleme ve meta-analizinde advers olay oranı %3,4 olarak bildirilmiş; baş ağrısı, yorgunluk, grip benzeri yakınmalar, hafif eklem ağrısı, ürtiker ve anjiyoödem gibi olaylar raporlanmıştır. (Alomari et al., 2025) Bununla birlikte nadir ciddi reaksiyon olasılığı nedeniyle ürün bilgisi, uygulama koşulları ve anafilaksi açısından gerekli önlemler izlenmelidir.

Uzun dönem tedavide her kontrolde hastalık aktivitesi, hastalık kontrolü, eşlik eden ilaç gereksinimi, advers etkiler ve tedaviye devam gerekliliği yeniden

değerlendirilmelidir. Remisyona giren hastalarda tedavinin azaltılması veya kesilmesi için tek bir evrensel pediatrik protokol bulunmamaktadır; karar bireyselleştirilmelidir. (Zuberbier et al., 2026)

12. Gelecek Perspektifi

KSÜ tedavisi giderek endotype-temelli ve hedefe yönelik bir modele ilerlemektedir. 2026 uluslararası kılavuzunda omalizumab, yüksek doz ikinci kuşak H1-antihistaminiklere yanıtsız hastalarda güçlü biçimde önerilen temel biyolojik tedavi olmaya devam etmektedir. Aynı kılavuz, IL-4/IL-13 yolunu hedefleyen dupilumab gibi yeni biyolojik seçeneklere ilişkin faz 3 verilerini de tartışmaktadır. Bu gelişmeler, gelecekte tedavi seçiminde yalnızca hastalık şiddetinin değil biyolojik fenotipin de belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. (Zuberbier et al., 2026)

Pediatrik alandaki en önemli araştırma gereksinimleri; 12 yaş altındaki çocuklarda kontrollü çalışmalar, güvenilir yanıt biyobelirteçlerinin doğrulanması, optimal tedavi süresinin belirlenmesi, doz aralığı stratejileri ve tedavi kesildikten sonra nüks riskini öngören modellerdir. Çok merkezli gerçek yaşam kohortları bu boşluğun doldurulmasında özellikle değerlidir. (Alomari et al., 2025; Hişmioğullari et al., 2026)

13. Sonuç

Çocuklarda KSÜ, tanısı çoğunlukla klinik olan ancak biyolojik açıdan heterojen bir mast hücresi hastalığıdır. Gereksiz geniş tetkiklerden kaçınılması, ayırıcı tanının doğru yapılması ve UAS7/UCT gibi standardize araçlarla hastalık kontrolünün izlenmesi çağdaş yönetimin temelini oluşturur. İkinci kuşak H1-antihistaminikler ilk basamaktır; yüksek doz tedaviye rağmen kontrol sağlanamayan hastalarda omalizumab etkili ve genel olarak iyi tolere edilen bir seçenektir. (Agache et al., 2022; Alomari et al., 2025; Zuberbier et al., 2026)

Total IgE, eozinofil ve bazofil parametreleri, otoimmünite belirteçleri ve hemogramdan türetilen inflamatuvar indeksler kişiselleştirilmiş tedavi açısından umut verici olmakla birlikte hiçbirinin tek başına rutin omalizumab yanıt testi olarak kullanılması için yeterli kanıt yoktur. Gelecekte klinik özellikleri birden fazla biyobelirteçle birleştiren modeller, pediatrik KSÜ'de doğru hastaya doğru zamanda doğru tedaviyi seçmeyi kolaylaştırabilir. (Aktaş et al., 2025; Cain et al., 2025; Hişmioğullari et al., 2026; Kim et al., 2024; Kocatepe et al., 2024)

Tablo 1. Çocuklarda KSÜ'de pratik tanısal yaklaşım

Basamak	Değerlendirme
Tanıyı doğrula	Ürtiker plakları ± anjiyoödem; >6 hafta; tek lezyon çoğunlukla <24 saat.
Öykü/fizik muayene	İlaçlar, enfeksiyonlar, fiziksel tetikleyiciler, sistemik bulgular, otoimmünite, aile öyküsü.
Ayırıcı tanı	Ürtikeryal vaskülit, otoinflamatuvar hastalıklar, mast hücre hastalıkları, izole anjiyoödemde bradikinin aracılı tablolar.
Sınırlı tetkik	Klinik gerekçeye göre tam kan sayımı, CRP/ESR; seçilmiş olgularda tiroid değerlendirmesi ve diğer hedefli testler.
Aktivite/kontrol	UAS7 ve UCT; gerekirse yaşam kalitesi ölçekleri.
Kaçınılması gereken	Öykü desteği olmadan geniş besin/inhalan IgE panelleri ve gereksiz eliminasyon diyetleri.

Tablo 2. Omalizumab yanıtı için araştırılan biyobelirteçler

Aday belirteç	Olası ilişki	Mevcut sınırlılık
Total IgE	Çok düşük düzeyler bazı çalışmalarda daha zayıf/geç yanıtla ilişkili	Eşik değerler ve sonuçlar kohortlar arasında değişken
Eozinofil sayısı	2026 pediatrik kohortunda yüksek başlangıç değeri tam kontrolle ilişkili	Diğer çalışmalarda tutarsız
Bazofil sayısı/işlev testleri	Tip IIb otoimmün endotype ve tedavi yanıtıyla ilişkili olabilir	Standardizasyon ve erişilebilirlik
Anti-TPO/anti-TG	Otoimmün fenotip ve bazı çalışmalarda gecikmiş/zayıf yanıt	Tek başına yeterli prediktif performans yok
CRP	Aktivite/nüks ile ilişki bildirilebilir	Özgüllüğü düşük
NLR, SII, SIRI	Kolay ve ucuz inflamasyon göstergeleri	Enfeksiyon vb. birçok faktörden etkilenir; sonuçlar tutarsız

Kaynaklar

Agache, I., Akdis, C. A., Akdis, M., Brockow, K., Chivato, T., Del Giacco, S., Eiwegger, T., Eyerich, K., Giménez-Arnau, A., Gutermuth, J., Guttman-Yassky, E., Maurer, M., Ogg, G., Ong, P. Y., O'Mahony, L., Schwarze, J., Warner, A., Werfel, T., Palomares, O., & Jutel, M. (2022). EAACI biologicals guidelines—Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria in adults and in the paediatric population 12–17 years old. Allergy, 77(1), 17–38. https://doi.org/10.1111/all.15030

Zuberbier T, Ansari ZA, Abdul Latiff AH, Abuzakouk MM, Agcaoili-De Jesus MS, Agondi RC, Al-Ahmad M, Alangari AA, Alhameli H, Alonso Bello CD, Alshareef S, Al-Tamemi S, Altrichter S, Al Wahshi H, Aquilina S, Araújo M, Arnaout R, Asero R, Ballmer-Weber B, Bangert C, Bauer A, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Bizjak M, Boccon-Gibod I, Bonnekoh H, Bouillet L, Brockow K, Brzoza Z, Bulatović Ćalasan M, Bulkhi A, Buttgereit T, Bygum A, Caballero T, Calderon O, Campos R, Cancian M, Carne E, Castor MA, Cerecedo I, Çetinarslan T, Cherrez-Ojeda I, Chkhikvadze N, Chong-Neto HJ, Choo K, Christoff G, Chu CY, Ciupka K, Conlon N, Costa C, Craig TJ, Criado P, Danilycheva I, Darlenski R, De Arruda Chaves E, de Montjoye L, Doutre MS, Du-Thanh A, Ebo D, Elkhalifa S, Elmariah S, El-Shanawany T, Ensina LF, Ertaş R, Fachini Jardim Criado R, Ferrer M, Ferrucci S, Fok JS, Fomina D, Fonacier L, Fouda G, Francescantonio I, Fukunaga A, Galvan Calle CA, Garcia E, Gáspár K, Gelincik A, Geng S, Godse K, Gonçalo M, Gotua M, Grattan C, Grosber M, Guidos Fogelbach G, Guilarte M, Guillod R, Hamelmann E, Hawkes J, Hayama K, Heuer R, Hide M, Hoetzenecker W, Inomata N, Kang HR, Kaplan AP, Kapp A, Karam M, Kasperska-Zajac A, Katelaris CH, Kessel A, Khoshkhui M, Kim B, Kinaciyan T, Kocatürk E, Kolacinska-Flont M, Kolkhir P, Konstantinou GN, Kosnik M, Krasowska D, Kulthanan K, Kumaran MS, Kuprys-Lipinska I, Labrador M, Larco JI, Larenas-Linnemann D, Latysheva E, Lazaridou E, Li PH, Lima H, Lippert U, Magerl M, Makris M, Alves Marcelino J, Marzano AV, Medina I, Meshkova R, Micallef D, Mohammed Ali R, Mortz CG, Munoz M, Oude Elberink HNG, Nakonechna A, Nasr I, Nast A, Netchiporouk E, Nettis E, Nieto S, Ogueta Canales I, Okas TL, Orfali RL, Özkaya E, Parisi C, Pennitz A, Pawankar R, Pereira MP, Peter J, Petkova E, Pigatto PD, Podder I, Popov T, Porebski G, Pyatilova P, Ramon GD, Ratti Sisa HA, Recto MS, Ress K, Ridge K, Riedl M, Ritchie C, Rosario Filho N, Rosmaninho I, Rudenko M, Rukhadze M, Rutkowski K, Sabato V, Sahiner UM, Saini S, Saleh Al Sabbagh F, Salman A, Salvo F, Sanchez J, Santucci A, Schliemann S, Schmid-Grendelmeier P, Sekerel BE, Serpa F, Sheikh F, Sheikh J, Shendi H, Siebenhaar F, Sonomjamts M, Soria A, Sousa Pinto B, Staevska M, Staubach P, Stephan M, Stevanovic K, Stingeni L, Stobiecki M, Su Küçük Ö, Sussman G, Szegedi A, Takahagi S, Tanaka A, Teovska Mitrevska N, Thomsen SF, Toubi E, Tsatsou F, Turk M, Vadasz Z,

Valerieva A, Valle S, Doorn MV, Veleiro Perez B, Vera Ayala CE, Vestergaard C, Vieira RJ, Maruta CW, Wedi B, Werner RN, Yap EWY, Xepapadaki P, Xiang YK, Ye YM, Yong P, Yosipovitch G, Zalewska-Janowska A, Zeyen C, Zhao Z, Metz M, Giménez-Arnau AM. The International Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. Allergy. 2026 Aug;81(8):2582-2632. doi: 10.1111/all.70210. Epub 2026 Feb 6. PMID: 41649409; PMCID: PMC13466004.

Özhan, A. K., & Arıkoğlu, T. (2024). Evaluation of pediatric chronic urticaria with emphasis on clinical and laboratory characteristics and treatment response to omalizumab: A real-life experience from a tertiary allergy center. Children, 11(1), 86. https://doi.org/10.3390/children11010086

Alomari, O., Ozceker, D., Mokresh, M. E., Topçak, A. B., Ertan, S. N., Şahin, M. K., Çalışkan, N., Karadag, S. I. K., Erbay, M. F., Yıldırım, G., Bologur, H., Güngör, H., Kaplan, O., Tunç, H. S., & Kocatürk, E. (2025). Omalizumab in pediatric chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. Pediatric Allergy and Immunology, 36(6), e70132. https://doi.org/10.1111/pai.70132

Aktaş, Ö. Ö., Çimşir, D. Ö., Bülbül, E. N., Şerbetçi, N., Fendoğlu, T. Z., İnan, E., Akın, B. G., Beyaz, Ş., Sözener, Z. Ç., & Soyyiğit, Ş. (2025). Biomarkers of response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. Allergologia et Immunopathologia, 53(4), 7–13. https://doi.org/10.15586/aei.v53i4.1343

Cain WV, Jandarov RA, Priya M, Rao M, Bernstein JA. Utility of serum biomarkers in real-world practice for predicting response to omalizumab therapy in patients with chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol Glob. 2024 Dec 12;4(1):100386. doi: 10.1016/j.jacig.2024.100386. PMID: 39844914; PMCID: PMC11751516

Kim, W., Kim, S. M., Oh, J., Park, H., Lee, J., Ryu, S., Kim, L. K., Cho, H. K., Park, K. H., Lee, J. H., Park, J. W., & Park, C. O. (2024). Biomarkers for short-term omalizumab response in chronic spontaneous urticaria. Annals of Dermatology, 36(6), 367–375. https://doi.org/10.5021/ad.24.004

Hişmioğullari, A., Sancakli, Ö., Günder, S., Soyöz, Ö., Demir, A., Çelebi Çelik, F., Uzunoğlu, B., Kaymakoğlu, G., Yüksel, N. C., Firat, E., Karkiner, C. Ş., & Can, D. (2026). Predictors of treatment response to omalizumab in children with chronic spontaneous urticaria: A real world study. International Archives of Allergy and Immunology. https://doi.org/10.1159/000553219

Kocatepe, G., Kaya, M. A., Bingol, A., & Uygun, D. F. K. (2024). Is it possible to use inflammatory markers as potential biomarkers for chronic urticaria? Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology, 37(2), 47–50. https://doi.org/10.1089/ped.2024.0022

BÖLÜM 36

Çocuklarda Besin Alerjisine Yaklaşım

Ali Can Demirel[1]

[1] Uzm. Dr., Isparta Şehir Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bölümü
ORCID: 0000-0002-3751-5046

1.GİRİŞ

Besine bağlı advers reaksiyonların tümü besin alerjisi değildir. Besin alerjisi, belirli bir besine maruziyetle tekrarlanabilir biçimde ortaya çıkan ve immünolojik mekanizmayla gelişen advers etkilerdir. Laktoz intoleransı, farmakolojik reaksiyonlar, toksik reaksiyonlar, enfeksiyonlar ve fonksiyonel gastrointestinal yakınmalar immünolojik olmayan besin reaksiyonlarıdır. Bu ayrım, gereksiz diyet kısıtlamalarını önlemek açısından klinik yaklaşımın ilk adımıdır.

Besin alerjileri mekanizmaya göre IgE-aracılı, non-IgE-aracılı ve mikst olarak sınıflandırılabilir *(Bkz Tablo 1)*. IgE-aracılı reaksiyonlar çoğunlukla dakikalar içinde, genellikle ilk iki saat içinde ortaya çıkar; ürtiker, anjiyoödem, kusma, bronkospazm, laringeal bulgular, hipotansiyon veya anafilaksi görülebilir. Non-IgE-aracılı gastrointestinal alerjiler daha gecikmiş semptomlarla seyreder ve IgE mekanizmasını değerlendiren testler çoğunlukla tanısal değildir. Eozinofilik özofajit gibi bazı hastalıklarda IgE ve hücresel mekanizmaların birlikte rol aldığı mikst bir patofizyoloji söz konusudur.

Tablo 1. Besine bağlı reaksiyonlarda mekanizmaya göre klinik ipuçları

Mekanizma	Başlangıç	Tipik bulgular	Örnekler
IgE-aracılı	Dakikalar–genellikle <2 saat	Ürtiker, anjiyoödem, kusma, wheezing, laringeal bulgu, hipotansiyon	Süt, yumurta, fıstık, yemiş, susam, balık
Non-IgE	Saatler–günler	Gastrointestinal ağırlıklı, klasik ürtiker/wheezing yok	FPIES, FPIAP
Mikst	Değişken/kronik	Organ-spesifik kronik inflamasyon	Eozinofilik özofajit
İmmünolojik olmayan	Değişken	Doza bağlı intolerans veya toksik/farmakolojik bulgular	Laktoz intoleransı vb.

Duyarlanma ile klinik alerji eş anlamlı değildir. Bir çocuğun belirli besine karşı pozitif deri prik testi veya ölçülebilir serum spesifik IgE'sinin bulunması yalnızca immünolojik duyarlanmayı gösterir. Klinik alerji tanısı, duyarlanma ile uyumlu reaksiyon öyküsünün veya gerektiğinde oral besin provokasyonunun birlikte değerlendirilmesini gerektirir (Santos et al., 2023).

2. EPİDEMİYOLOJİ VE HASTALIK YÜKÜ

Besin alerjisinin bildirilen prevalansı kullanılan tanı yöntemine göre büyük farklılık gösterir. Öz-bildirim çalışmalarında oranlar daha yüksek, oral provokasyonla doğrulanan çalışmalarda daha düşüktür (Osborne et al., 2011) . EAACI (Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi) tarafından yayınlanan tanı kılavuzu çocuklarda besin alerjisinin yaklaşık %3–10 aralığında

bildirildiğini, ancak coğrafya, yaş ve tanım farklılıklarının önemli heterojenite yarattığını vurgulamaktadır (Santos et al., 2023).

Süt, yumurta, fıstık, ağaç yemişleri, buğday, soya, balık, kabuklu deniz ürünleri ve susam çocukluk çağında başlıca alerjenlerdir; göreceli sıklıkları toplumun beslenme alışkanlıklarına göre değişir. İnek sütü ve yumurta alerjisi özellikle süt çocukluğu döneminde sıkken, fıstık, ağaç yemişi, balık ve kabuklu deniz ürünü alerjileri daha uzun süreli olma eğilimindedir.

Besin alerjisi sadece yaşanan reaksiyonlar nedeniyle yük oluşturmaz. Etiket okuma, okul ve seyahat planlama, dışarıda yemek yeme kaygısı, çapraz temas korkusu, adrenalin taşıma zorunluluğu ve kardeş/aile beslenmesinin yeniden düzenlenmesi yaşam kalitesini etkiler. Gereğinden katı kaçınma da önemli bir hastalık yükü yaratabilir. Bu nedenle güncel yönetim, yalnız 'alerjeni yasaklamak' yerine bireysel risk, eşik, beslenme, yaşam kalitesi ve aile tercihlerini birlikte ele alır.

3.RİSK FAKTÖRLERİ VE DOĞAL SEYİR

Atopik dermatit özellikle erken başlangıçlı ve ağır olduğunda IgE-aracılı besin alerjisi için önemli bir risk belirtecidir (Tsakok et al., 2016). Bozulmuş epidermal bariyer üzerinden çevresel/kutanöz alerjen maruziyeti duyarlanmayı kolaylaştırabilir; buna karşılık erken ve düzenli oral maruziyet tolerojenik olabilir. Bu 'dual allergen exposure' modeli, erken besin tanıştırma çalışmalarının biyolojik temelini oluşturur.

Besin alerjisinin doğal seyri alerjene göre değişir. İnek sütü ve yumurta alerjisinde çocukların önemli bir kısmı zamanla tolerans geliştirirken, fıstık ve ağaç yemişi alerjilerinde kalıcılık daha sıktır. Süt ve yumurta alerjili çocukların bir bölümü *fırınlanmış* formları (kek, kurabiye vs) tolere eder. Bu fenotip hem yaşam kalitesini hem de diyet çeşitliliğini etkileyebilir; ancak fırınlanmış besin tanıştırması risk değerlendirmesi yapılmadan evde denenmemelidir.

Hastaların düzenli olarak yeniden değerlendirilmesi önemlidir. Uluslararası rehberler çocuklarda yaş, alerjen ve klinik öyküye göre periyodik test ve/veya oral provokasyonla spontan tolerans gelişiminin araştırılmasını önermektedir (Santos et al., 2023). Besin alerjisi tanısı konmasının ardından, yeniden değerlendirme olmadan yapılan uzun süreli diyetler çocuk ve ailenin yaşam kalitesini düşürmekte; çocuk için malnutrisyon başta olmak üzere çeşitli sağlık riskleri barındırmaktadır.

4.PATOFİZYOLOJİ

IgE-aracılı besin alerjisinde alerjene özgü IgE, mast hücresi ve bazofil yüzeyindeki yüksek afiniteli FcεRI reseptörlerine bağlanır. Yeniden maruziyette alerjenin IgE moleküllerini çapraz bağlaması histamin, triptaz, lökotrienler,

prostaglandinler ve sitokinlerin salınmasına yol açar. Klinik sonuç hedef organa göre ürtikerden anafilaktik şoka kadar değişebilir.

Alerjik besine *toleransın* gelişim sürecinde intestinal epitel, dendritik hücreler, düzenleyici T hücreleri, mikrobiyota ve metabolitlerinin rolleri önem taşır. Genetik yatkınlık, bariyer bozukluğu, mikrobiyom değişiklikleri, çevresel maruziyetler ve besinin verilme zamanı/şekli tolerans ile alerji arasındaki dengeyi etkileyebilir.

Non-IgE gastrointestinal besin alerjilerinin mekanizmaları daha az tanımlıdır. *Besin proteini ilişkili enterokolit sendromunda (BPIES)* hücresel ve doğuştan immün yanıtların rolü düşünülür; akut reaksiyonda yoğun kusma, sıvı kayması ve bazen hipotansiyon gelişebilir. *Besin proteini ilişkili alerjik proktokolitte (BPİAP)* de hücresel immünite ilişkili mekanizmalar ön plandadır. Genellikle iyi görünümde olan süt çocuklarında dışkıda kan/mukusla seyreden, çoğunlukla yaşamın ilk aylarında görülen geçici bir fenotiptir.

5. IGE ARACILI REAKSİYONLARDA KLİNİK BULGULAR VE YAKLAŞIM

IgE-aracılı reaksiyonlarda zaman ilişkisi kritik ipucudur. Semptomlar çoğunlukla besinin alınmasından dakikalar sonra başlar ve genellikle iki saat içinde ortaya çıkar. Deride yaygın ürtiker, flushing, kaşıntı ve anjiyoödem; gastrointestinal sistemde tekrarlayan kusma ve kramp; solunum sisteminde stridor, ses kısıklığı, öksürük, wheezing ve dispne; kardiyovasküler sistemde hipotansiyon, senkop veya kollaps görülebilir.

Deri bulgularının olmaması anafilaksiyi dışlamaz. Özellikle hızlı gelişen solunum veya dolaşım bulguları tek başına yaşamı tehdit edebilir. İzole perioral temas eritemi veya yalnız ağız çevresinde irritasyon ise her zaman sistemik IgE-aracılı alerji anlamına gelmez. Klinik bağlam, besinin miktarı, yutulup yutulmadığı ve reaksiyonun tekrarlanabilirliği sorgulanmalıdır.

Reaksiyon şiddeti önceki reaksiyonun şiddetinden güvenilir biçimde tahmin edilemez. Astımın özellikle kontrolsüz olması, gecikmiş adrenalin, yüksek doz maruziyet ve bazı kofaktörler ağır reaksiyon riskini artırabilir. Egzersiz, enfeksiyon, NSAİİ kullanımı, uykusuzluk ve bazı adölesanlarda alkol gibi kofaktörler reaksiyon eşiğini düşürebilir (Turner et al.,2022).

5.1 Öykü

Güncel EAACI rehberlerine göre şüpheli IgE-aracılı besin alerjisinde ilk basamak ayrıntılı alerji odaklı klinik öyküdür (Santos et al., 2023) *(Bkz Tablo 2)*. Hangi besinin hangi formda ve yaklaşık ne kadar tüketildiği, semptomların başlama süresi, etkilenen organ sistemleri, reaksiyonun süresi, uygulanan tedavi ve yanıt, aynı besinin daha önce/sonra tolere edilip edilmediği kaydedilmelidir.

Besinin pişmiş veya çiğ formu, matriksi ve eşlik eden diğer besinler önemlidir. Örneğin süt veya yumurtayı fırınlanmış formda tolere eden çocuk ile her formuna reaksiyon veren çocuk aynı fenotip değildir. Fıstık/ağaç yemişlerinde ürünün karışım olup olmadığı ve çapraz temas olasılığı sorgulanmalıdır.

Öykü aynı zamanda tanısal testlerin hangilerinin uygun olacağı konusunda ön bilgi de verir. . Klinik öykü zayıfken çok sayıda besini tarayan testler istemek çok sayıda klinik olarak anlamsız pozitif sonuç üretir. Bu nedenle test 'hangi besine alerjisi var?' sorusuyla değil, 'öyküde şüphelendiğim bu besine karşı IgE duyarlanması var mı?' sorusuyla istenmelidir.

Tablo 2. Alerji odaklı öyküde sorulması gerekenler

Başlık	**Sorular**
Besin	Hangi besin? Hangi formda/pişirme derecesinde? Karışım mıydı?
Doz	Yaklaşık ne kadar tüketildi? İlk lokmada mı, tam porsiyonda mı?
Zaman	İlk semptom kaç dakika/saat sonra başladı?
Semptom	Deri, gastrointestinal, solunum, laringeal, kardiyovasküler bulgular?
Tedavi	Adrenalin/antihistaminik verildi mi? Yanıt neydi?
Tekrarlanabilirlik	Aynı besin daha önce veya sonra tolere edildi mi?
Kofaktör	Egzersiz, enfeksiyon, NSAİİ, astım kontrolsüzlüğü?
Atopi	Egzema, astım, rinit, diğer besin alerjileri?

5.2 Deri Prik Testi ve Serum Spesifik IgE

Deri prik (delme) testi (DPT) ve serum besin spesifik IgE (SpIgE), IgE duyarlanmasını gösteren ilk basamak testlerdir. Uluslararası rehberler her iki yöntemi de öyküyle uyumlu şüpheli besinlerde tanıyı desteklemek için önermektedir. DPT'de negatif kontrol için uygulanan SF prik ile oluşan kabarıklıktan 3 mm daha fazlasına bir besin ekstraktı ile ulaşılmışsa o besin için test pozitif kabul edilir. DPT'de sensitivite %90 düzeylerine ulaşabilmekteyken spesifisite % 50-60 dolaylarında kalmaktadır (AAAI, 2026). Daha büyük DPT çapı klinik reaktivite olasılığını artırabilir, ancak daha yüksek pozitif sonuçlarının daha şiddetli reaksiyonla ilişkili olmadığı unutulmamalıdır.

Prik to prik testi taze besin testi bazı meyve/sebze veya ticari ekstraktın yetersiz olduğu durumlarda yardımcı olabilir; ancak standardizasyonu ticari ekstraktlardan düşüktür.

Alerjen SpIgE testleri kU/L cinsinden sonuçlanır. Yaşlara ve besinlere göre belirlenmiş kestirim değerlerine göre yorumlandığı zaman pozitif prediktif değerlerin % 95 dolaylarına çıkması mümkündür (Sampson et al., 2001). Bununla birlikte özgüllük nispeten düşük düzeylerde kalmaktadır. Yüksek alerjen SpIgE düzeylerinin tanısal doğruluk olasılığı da yüksektir; ancak deri prik testlerinde olduğu gibi klinik reaksiyonun şiddetini öngörmede yeterince başarılı değildir. Yüksek Total IgE düzeyleri yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir.

Besine özgü IgG/IgG4 testleri IgE-aracılı besin alerjisinin tanısında önerilmez; IgG çoğu zaman maruziyet/toleransın bir göstergesidir.

5.3 Komponent analizleri ve bazofil aktivasyon testi

Komponent çözümlemeli tanı, bir besinin ekstraktına karşı toplam duyarlanma yerine tek tek alerjen proteinlerine karşı IgE'yi ölçer. EAACI, şüpheli fıstık, fındık ve kaju alerjisinde sırasıyla Ara h 2, Cor a 14 ve Ana o 3 isimli alerjen proteinlerin uygun klinik bağlamda tanıyı destekleyebileceğini belirtmektedir (Santos et al., 2023). Bu yaklaşım özellikle polen duyarlanmasına bağlı çapraz reaktivite ile primer besin alerjisinin ayrımında yararlı olabilir.

Komponent testi de tek başına klinik tanı değildir ve geniş 'komponent panelleri' şeklinde kullanılmamalıdır. Amaç besin yükleme testi gereksinimini azaltabilecek ek tanısal özgüllük sağlamaktır. Sonuçlar öykü, deri prik testleri ve alerjen SpIgE sonuçları ile birlikte yorumlanmalıdır.

Bazofil aktivasyon testi (BAT), özellikle fıstık ve susamda belirsiz olgularda yüksek tanısal performans gösterebilir. EAACI mevcut olduğu merkezlerde fıstık veya susam alerjisinde BAT'ı ek test olarak önermeyi düşünmektedir. Ancak standardizasyon, erişilebilirlik ve laboratuvar gereksinimi nedeniyle rutin pediatri pratiğinin testi değildir.

5.4 Oral provokasyon (besin yükleme) testleri: Tanıda altın standart

Oral besin provokasyonu (OBP), besin alerjisini doğrulamak veya dışlamak için referans tanısal prosedürdür. EAACI özellikle öykü ile testlerin uyumsuz veya belirsiz olduğu durumlarda OFC'yi önerir. Açık provokasyon günlük klinikte çoğu zaman yeterlidir; çift-kör plasebo kontrollü provokasyon araştırmalarda veya açık testin sonucunun belirsiz olduğu özel durumlarda kullanılır.

Uluslararası rehberler IgE-aracılı reaksiyon öyküsü olan hastalarda planlanan OBP'de protein içeriğine dayalı yarı-logaritmik artan dozların tipik olarak 20–30 dakikalık aralıklarla verilmesini önermektedir (Sampson et al., 2024). Başlangıç dozu ve toplam hedef doz hastanın öyküsü, testleri, yaşı ve klinik amaca göre

bireyselleştirilir. Provokasyon, anafilaksi tedavisi için eğitimli ekip ve uygun acil ekipmanın bulunduğu ortamda yapılmalıdır.

OBP yalnız tanısal bir araç değildir; gereksiz eliminasyonu sonlandırabilir, fırınlanmış süt/yumurta toleransını gösterebilir, doğal seyri değerlendirebilir ve aileye gerçek reaksiyon eşiği hakkında bilgi sağlayabilir. Buna karşılık kontrolsüz astım, akut hastalık veya reaksiyon riskini artıran koşullar provokasyon öncesi düzeltilmelidir. Antihistaminiklerin kesilme süreleri kullanılan ilaca göre planlanır.

5.5 Besin alerjisinde anafilaksi

Besinler çocukluk çağında anafilaksinin başlıca tetikleyicilerindendir. Anafilaksi hızlı başlayan ve yaşamı tehdit edebilen sistemik hipersensitivite reaksiyonudur. Klinik tanı geciktirilmemelidir; laboratuvar doğrulaması beklenmez. Özellikle bilinen/olası alerjen sonrası solunum sıkıntısı, laringeal tutulum veya dolaşım bozukluğu anafilaksi olarak ele alınmalıdır.

İlk basamak tedavi intramüsküler adrenalindir. Uyluğun anterolateraline 1 mg/mL (1:1000) adrenalinden 0,01 mg/kg uygulanır; pediatrik pratikte maksimum tek doz çoğunlukla 0,5 mg kabul edilir ve klinik yanıta göre yaklaşık 5–15 dakikada tekrarlanabilir. Hasta supin pozisyonda tutulmalı; solunum sıkıntısında pozisyon bireyselleştirilmeli, ani ayağa kalkmasına izin verilmemelidir. Oksijen, damar yolu ve hipotansiyonda hızlı izotonik sıvı desteği gereksinime göre eklenir.

Antihistaminikler ürtiker/kaşıntıyı azaltabilir ancak hava yolu ödemi veya şoku tedavi etmez. Kortikosteroidlerin akut yaşam kurtarıcı etkisi yoktur ve adrenalinin uygulanmasını geciktirmemelidir. Bronkospazmda inhale beta-2 agonist adjuvan olabilir ancak adrenalinin alternatifi değildir. Reaksiyon sonrası gözlem süresi klinik şiddet, adrenalin gereksinimi, komorbidite ve sağlık hizmetine erişim gibi faktörlere göre bireyselleştirilmelidir.

5.6 Tanı sonrasında yönetim

Doğrulanmış IgE-aracılı besin alerjisinde yönetimin temeli, sorumlu alerjenin uygun biçimde kaçınılması ve beslenme yeterliliğinin korunmasıdır. EAACI diyet önerisi, yazılı tedavi planı, reaksiyonların tanınması konusunda eğitim ve uygun hastalarda adrenalin oto-enjektörü reçetesini temel yönetim bileşenleri olarak tanımlar (Santos ve ark., 2025).

IgE aracılı besin alerjisi tanısı alan her çocuğun alerjik besinin her formundan ve mutlak şekilde kaçınması uygun bir yaklaşım değildir. Çocuğun reaksiyon eşiği, önceki reaksiyonları, besin içerik etiketlerinin okunma becerisi, çapraz temas riski, ailenin tercihleri değerlendirilir. Çocuğun tolere edebildiği besin formları gereksiz yere diyetten çıkarılmamalıdır. Örneğin uzman değerlendirmesiyle fırınlanmış süt ürünlerini tolere ettiği gösterilmiş süt alerjili

bir çocukta bu formun diyette tutulması beslenme ve yaşam kalitesi açısından avantaj sağlayabilir.

Her aileye yaşa uygun acil eylem planı verilmelidir. Okul ya da kreş personeli alerjen kaçınma, semptom tanıma ve adrenalin kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir. Adölesan dönemde risk alma davranışları, oto-enjektör taşımama ve akran baskısı ayrıca ele alınmalıdır.

5.7 Adrenalin oto-enjektörü ve acil eylem planı

Besin ilişkili anafilaksi geçirme öyküsü olan ya da anafilaksi geçirme riski yüksek olan hastalarda adrenalin oto-enjektör rapor ve reçetesinin düzenlenmesi önerilir. Vücut ağırlığı 7,5 kg ile 25-30 kg arasında olan çocuklar içinde 0,15 mg dozunda; 25-30 kg üzerinde olan çocuklar içinde 0,3 mg dozunda Adrenalin içeren oto-enjektörler kullanılmalıdır (Muraro ve ark., 2021). Oto-enjektör reçetesi bireysel risk değerlendirmesine dayanır. Önceden anafilaksi, astım eşlik etmesi, küçük miktarla sistemik reaksiyon, fıstık/ağaç yemişi gibi kalıcı alerjenler, sağlık hizmetine uzaklık ve adölesan risk davranışları karar üzerinde etkili olabilir. EAACI, anafilaksi riski bulunan hastalarda adrenalin oto-enjektörünün sağlanmasını ve kullanım eğitiminin düzenli tekrarlanmasını vurgular.

Aile yalnız cihazı taşımayı değil, ne zaman kullanacağını da bilmelidir. Solunum veya dolaşım bulgularında 'önce antihistaminik deneyelim' yaklaşımı gecikmeye yol açabilir. Cihaz reçete edilirken demonstrasyon cihazıyla uygulama gösterilmelidir.

Hastalara basılı olarak verilmesi gereken acil eylem planı kısa, iyi anlaşılır ve uygulanabilir olmalıdır. Çocuğun alerjenleri, hafif ve ağır semptomlar, adrenalin endikasyonu, ikinci doz yaklaşımı ve acil yardım çağrısı açıkça belirtilmelidir. Plan okul/kreş ve bakım verenlerle paylaşılmalıdır.

5.8 Beslenme, büyüme ve diyetisyen desteği

Besin eliminasyonu özellikle süt, yumurta, buğday veya birden fazla temel besin grubunu içerdiğinde enerji, protein, kalsiyum, D vitamini, demir ve diğer mikrobesinlerin yetersizliğine yol açabilir. Her kontrolde büyüme eğrileri, boy-kilo kazanımı ve diyet çeşitliliği değerlendirilmelidir. Çoklu eliminasyon veya büyüme etkileniminde besin alerjisi konusunda deneyimli diyetisyen desteği önemlidir.

İnek sütü alerjili infantta mama seçimi alerjinin fenotipine ve şiddetine göre yapılır. Çoğu olguda ileri derecede hidrolize formül ilk seçenek olabilir; ağır reaksiyon öyküsü, büyüme sorunu veya hidrolize formüle yanıt vermeyen seçilmiş olgularda aminoasit bazlı formül gerekebilir. Keçi/koyun sütü yüksek çapraz reaktivite nedeniyle inek sütü alerjisinde güvenli alternatif değildir.

Anne sütü alan bebeklerde hekim tarafından değerlendirme yapılmadan, anne beslenmesinde gereksiz kısıtlamalardan kaçınılmalıdır. Uzun süreli maternal çoklu besin kısıtlaması anne ve bebek beslenmesini olumsuz etkileyebilir.

5.9 IgE aracılı besin alerjisine sık neden olan besinlerle ilgili önemli noktalar

5.9.1 İnek sütü alerjisi

İnek sütü alerjisi IgE-aracılı, non-IgE-aracılı veya mikst fenotipte olabilir. IgE-aracılı formda süt alımından kısa süre sonra ürtiker, anjiyoödem, kusma, hışıltı (wheezing) veya anafilaksi görülebilir. Non-IgE fenotiplerde semptomlar daha gecikmiş gastrointestinal bulgularla seyreder. Laktoz intoleransı ile süt proteini alerjisi birbirinden ayrılmalıdır.

Tanıda öyküye göre süt deri prik testleri, süt SpIgE kullanılır; kazein ve diğer komponent SpIgE testleri seçilmiş olgularda yardımcı olabilir. Oral besin provokasyonu (OBP) kesin tanı yöntemdir. Süt alerjili çocukların önemli bir bölümü yoğun fırınlanmış süt ürünlerini tolere edebilir. Uygun hastalarda fırınlanmış süt ürünleri ile provokasyon yapılması hastanın klinik fenotipinin netleşmesine yardımcı olur. Tolerans gelişimi periyodik değerlendirilmelidir; uzun yıllar boyunca, yeniden değerlendirme olmadan eliminasyon diyetine devam edilmesi uygun değildir.

5.9.2 Yumurta alerjisi

Yumurta alerjisi süt çocukluğu ve erken çocuklukta sık görülen IgE-aracılı alerjilerden biridir. Çiğ veya az pişmiş yumurtaya reaksiyon gösteren çocukların bir kısmı fırınlanmış yumurtayı tolere edebilir. Deri prik testleri, yumurta SpIgE testleri tanıda yardımcıdır. Gerekli hastalarda ovomucoid gibi ısıya daha dayanıklı komponentlerle SpIgE testleri uygulanabilir. OBP ile kesin tanı konur.

Yumurta alerjisi rutin aşıların çoğu için engel değildir. Güncel bağışıklama yaklaşımında influenza ve MMR aşıları yumurta alerjili çocuklarda genel olarak standart şekilde uygulanabilir; özel aşı ürünleri için güncel ürün bilgisi dikkate alınmalıdır. Aşı korkusu nedeniyle rutin bağışıklamanın geciktirilmesi önlenmelidir.

5.9.2 Yer fıstığı ve kuruyemiş alerjisi

Yer fıstık ve kuruyemiş alerjileri daha kalıcı olma ve ciddi reaksiyonlarla ilişkilendirilme eğilimindedir. Ancak bir kuruyemişe alerji bulunması tüm kuruyemişlere alerji olduğu anlamına gelmez. Bununla birlikte bazı kuruyemişler arasında çapraz reaksiyon olasılığı mevcuttur Klinik öykü ve testler birlikte değerlendirilerek tolere edilen kuruyemişlerin gereksiz eliminasyonu önlenmelidir. Deri prik testleri, kuruyemiş SpIgE testlerinin yanı sıra yer fıstığında Ara h 2, fındıkta Cor a 14 ve kajuda Ana o 3 gibi depo protein komponentleri ile SpIgE analizleri primer alerji olasılığını destekleyebilir. Kesin

tanı OBP ile konur. Periyodik değerlendirme ile tolerans gelişme durumu takip edilmelidir.

EAACI, çocuk ve adölesanlarda fıstık oral immünoterapisini duyarsızlaştırma amacıyla önermektedir (Santos ve ark., 2025). Bu tedavi 'alerjiyi tamamen iyileştiren' bir yöntem olarak değil, tedavi devam ederken reaksiyon eşiğini yükselten bir strateji olarak anlatılmalıdır.

Son yıllarda Omalizumab (Anti-IgE) gibi biyolojik tedavilerin de IgE aracılı besin alerjilerinde, seçilmiş hastalarda başarılı olduğu yönünde veriler mevcuttur (Santos ve ark., 2025).

6. NON-IGE VE KARMA TİP ARACILI BESİN ALERJİLERİNE GENEL YAKLAŞIM

Non-IgE gastrointestinal besin alerjilerinde deri prik testleri ve besin SpIgE çoğunlukla tanısal değildir. Tanı semptom örüntüsü, sorumlu besinin eliminasyonuyla düzelme ve uygun zamanda yeniden verilmesiyle semptomların tekrarlanmasına dayanır. Bu hastalıkların aşırı tanısı gereksiz uzun eliminasyonların önemli nedenidir.

Ayırıcı tanıda gastroözofageal reflü, enfeksiyon, anal fissür, fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar, çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı ve anatomik/metabolik nedenler yaş ve klinik tabloya göre düşünülmelidir. Büyüme geriliği, sürekli kusma, belirgin abdominal distansiyon, safra içeren kusma, ciddi anemi veya sistemik hastalık bulguları yalnız besin alerjisine bağlanmamalıdır.

6.1 Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPİES)

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPİES), gecikmiş non-IgE-aracılı bir besin alerjisidir. Akut BPİES tipik olarak tetikleyici besinden 1–4 saat sonra tekrarlayan yoğun kusma, solukluk ve letarjiyle seyreder; ağır olguda dehidratasyon, hipotansiyon ve şok gelişebilir. Ürtiker veya wheezing gibi klasik IgE bulgularının olmaması tipiktir (Nowak-Węgrzyn ve ark., 2017).

Süt ve soya klasik tetikleyiciler olmakla birlikte pirinç, yulaf, yumurta, balık ve diğer birçok besin BPİES'e yol açabilir; tetikleyici dağılımı coğrafyaya göre değişir. Tanı kliniktir. Belirsiz olguda veya tolerans gelişimini değerlendirmede alerji kliniğinde OBP yapılabilir; BPIES provokasyonu IgE-aracılı OBP'den farklı hazırlık ve gözlem gerektirir.

Akut reaksiyonda temel tedavi sıvı resüsitasyonudur. Ondansetron kusmayı azaltabilir ve seçilmiş hastalarda kullanılabilir; adrenalin, eşlik eden IgE-aracılı reaksiyon yoksa BPİES'in temel tedavisi değildir. Ağır reaksiyon öyküsü olan çocukların yeniden provokasyonu deneyimli merkezde yapılmalıdır.

BPİES olgularında toleransın gelişmesi 3-5 yaşlarını bulabilmektedir (Ocak ve ark., 2020).

6.2 Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP), çoğunlukla yaşamın ilk aylarında, genel durumu iyi ve büyümesi normal infantta dışkıda çizgi şeklinde taze kan ve bazen mukusla ortaya çıkar. En sık sorumlu protein inek sütüdür; emzirilen infantlarda anne sütü yoluyla maruziyet mümkündür. Ortalama 1 yaşta alerjik besinin tolernası sağlanmış olur.

Tanı kliniktir ve anal fissür, enfeksiyon ve diğer kanama nedenleri dışlanmalıdır. Deri prik testleri, besin SpIgE testleri veya endoskopi tipik olguda gerekli değildir. Uluslararası rehberlerde hedefli kısa (2-4 haftalık) besin kısıtlaması sonrası evde yeniden tanıştırmanın aşırı tanıyı azaltmadaki önemi vurgular (Sampson ve ark., 2024). Hastanede gözlem altında OBP çoğu hastada gerekmez. Uzun süreli besin kısıtlamaları önerilmez.

6.3 Eozinofilik özofajit

Eozinofilik özofajit (EoE), besin antijenleriyle ilişkili kronik tip 2 inflamatuar özofagus hastalığıdır ancak klasik IgE-aracılı besin alerjisinden farklıdır. Küçük çocuklarda beslenme güçlüğü, kusma, büyüme sorunu; daha büyük çocuk ve adölesanlarda disfaji ve besin takılması görülebilir. Tanı endoskopik biyopsi gerektirir.

Deri prik testi veya besin SpIgE sonuçlarına göre geniş eliminasyon diyeti EoE'de güvenilir bir strateji değildir. Bazı hastalar proton pompa inhibitörü tedavisinden fayda görebilirken bazı hastalarda kısıtlı eliminasyon diyetleri, bazılarında da topikal kortikosteroid tedavileri gerekir. EoE şüphesi gastroenteroloji ve alerji iş birliği gerektirir. Besin alerjili çocukta yeni gelişen disfaji veya lokmaların takılması 'alerjisinin bir parçası' olarak kabul edilmemeli, EoE açısından değerlendirilmelidir.

7. BESİN ALERJİSİNİN ÖNLENMESİ

Besin alerjisinden korunma paradigması son on yılda önemli ölçüde değişmiştir. Alerjik besinlerin geciktirilmesi yerine, gelişimsel olarak hazır infantlarda uygun yaşta oral tanıştırma ön plana çıkmıştır. 2020 yılında yayınlanmış bir EAACI bildirisinde, iyi pişirilmiş yumurtanın süt çocuğu beslenmesine eklenmesini ve yer fıstığı alerjisinin sık olduğu toplumlarda yaşa uygun fıstık formunun yaklaşık 4–6 ay civarında tanıştırılmasını destekler (Halken et al., 2021).

Yüksek riskli, özellikle ağır egzamalı infantlarda sık alerjik reaksiyonlara yol açan besinleri tanıştırma öncesi değerlendirme gerekebilir. Amaç test yaparak besini geciktirmek değil, güvenli erken oral maruziyeti sağlamaktır. Alerjik besinlerin cilde sürülerek 'tanıştırılması' önerilmez.

Anne gebelik veya emzirme döneminde yalnız alerji önleme amacıyla yaygın alerjenleri rutin olarak diyetten çıkarmamalıdır. Emzirmenin genel sağlık

yararları nedeniyle desteklenmesi gerekir; ancak yalnız besin alerjisini önleme açısından belirli bir emzirme süresinin kesin koruyucu etkisi gösterilememiştir.

8.BESİN ALERJİSİNDE YENİ TEDAVİ UFUKLARI

8.1 Oral immünoterapi (OİT)

Oral immünoterapi (OİT) ile sorumlu besin kontrollü ve giderek artan dozlarda oral olarak verilerek tedavi sırasında reaksiyon eşiğinin yükseltilmesi amaçlanır. IgE aracılı besin alerjisi olan hastalarda kendiliğinden tolerans gelişimine dair bir beklenti oluşmamışsa OİT düşünülebilir. 3-12 ay boyunca giderek yüksek dozlarda besin proteini ile kontrollü bir şekilde karşılaştırılan hastada idame dozuna geçilerek aylar-yıllar boyunca hedef idame dozunda alerjik besin verilmeye devam edilir. 2-8 haftalık kaşınma diyeti sonrasında yeniden yapılan OBP'de herhangi bir reaksiyon gelişmemesi tam desensitizasyon (duyarsızlaşma) anlamına gelir.

2025 yılında yayınlanan EAACI rehberinde çocuk ve adölesanlarda yer fıstığı ile yaştan bağımsız şekilde OİT önerilmekte; süt ve yumurta ile OİT, özellikle yaklaşık dört yaşından sonra seçilmiş hastalarda seçenek olarak sunulmaktadır (Santos et al., 2025). Tedavi sırasında orofaringeal ve gastrointestinal semptomlar sık, sistemik reaksiyonlar ise mümkündür. Eozinofilik özofajit gelişimi/ortaya çıkışı da izlemde dikkate alınmalıdır.

OIT kararı ortak karar verme süreciyle alınmalıdır. Ailenin hedefi, günlük doz yükü, aktivite kısıtlamaları, reaksiyon riski, tedaviye uyum, yaşam kalitesi ve merkezin deneyimi değerlendirilir. OIT alan hasta alerjeni serbestçe tüketen 'alerjisi geçmiş' bir çocuk olarak görülmemeli; tedavi protokolüne ve acil eylem planına uymaya devam etmelidir.

8.2 Omalizumab ve biyolojik tedaviler

Anti-IgE monoklonal antikoru omalizumab, besin alerjisi tedavi alanını değiştiren önemli bir seçenektir. 2024 OUtMATCH çalışması ve bunu izleyen kılavuzlar, çoklu IgE-aracılı besin alerjisinde omalizumabın çeşitli besinlere karşı reaksiyon eşiğini artırabildiğini göstermiştir. EAACI, IgE-aracılı besin alerjisinde 1 yaşından itibaren çocuklar ve erişkinlerde omalizumabı bir tedavi seçeneği olarak önermeyi düşünmektedir (Santos et al., 2025).

Omalizumab alerjenin diyetten serbestçe çıkarılmasını veya adrenalin taşımayı otomatik olarak gereksiz hale getirmez. Tedavinin hedefi kazara maruziyete karşı koruma marjını artırmak olabilir. AAAAI Adverse Reactions to Foods Committee 2025 çalışma grubu, hasta seçimi, dozlama, tedavi hedefleri ve ortak karar vermenin önemini vurgulamaktadır (Anagnostou et al., 2025).

Omalizumab ile OIT birbirinin zorunlu alternatifi değildir; bazı merkezlerde kombinasyon stratejileri araştırılmaktadır. Uzun dönem remisyon, optimum

tedavi süresi ve tedavi kesildikten sonraki koruma düzeyi konusunda halen bilgi gereksinimi vardır.

9. PSİKOSOSYAL YÜK VE ORTAK KARAR VERME

Besin alerjisi çocuk ve ebeveynlerde kaygı, sosyal izolasyon, okul etkinliklerinden kaçınma ve yaşam kalitesi kaybına yol açabilir. Aşırı kaçınma davranışı bazen tıbbi riskten daha büyük günlük yük oluşturur. Buna karşılık riski küçümseme de oto-enjektör taşımama ve tehlikeli maruziyetlere neden olabilir.

Ortak karar verme; kaçınma düzeyi, OBP, OIT veya biyolojik tedavi gibi seçeneklerde hastanın değer ve tercihlerini kanıtlarla birleştirir. Tedavi başarısı yalnız besin SpIgE düşüşü veya provokasyon eşiğiyle değil, güvenlik, günlük yaşam, beslenme ve yaşam kalitesiyle de ölçülmelidir.

Belirgin anksiyete, okul reddi, yeme korkusu veya ciddi sosyal kısıtlanma varsa psikolojik destek tedavinin parçası olabilir. Uluslararası rehberler, önemli kaygısı ve baş etme desteği gereksinimi olan hastalarda klinik psikoloji desteğini özellikle belirtmektedir.

10.SONUÇ

Çocuklarda besin alerjisine yaklaşımın en önemli ilkesi, duyarlanma ile klinik alerjiyi birbirinden ayırmaktır. Ayrıntılı öykü tanının merkezindedir; deri prik testi ve besin SpIgE yalnız klinik soruya yanıt vermek için hedefli kullanılmalıdır. Oral besin provokasyonu belirsiz olguda referans standarttır. Geniş paneller, IgG testleri ve yalnız laboratuvar sonucuna dayalı eliminasyonlar çocukları gereksiz diyet kısıtlamasına maruz bırakır.

Tanı doğrulandıktan sonra yönetim yalnız kaçınmadan ibaret değildir. Beslenmenin korunması, yazılı eylem planı, anafilaksinin erken tanınması ve intramüsküler adrenalinin gecikmeden uygulanması temel güvenlik önlemleridir. OIT ve omalizumab gibi aktif tedaviler, uygun hastalarda reaksiyon eşiğini artırma ve hastalık yükünü azaltma olanağı sunmaktadır. Genel pediatrist; doğru ilk değerlendirme, güvenli acil yönetim, büyüme izlemi ve zamanında uzman yönlendirmesiyle besin alerjili çocuğun bakımında merkezi role sahiptir.

KAYNAKÇA

American College of Allergy, Asthma, & Immunology (2006). Food allergy: a practice parameter. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology, 96(3 Suppl 2), S1–S68

Anagnostou, A., Bird, J. A., Chinthrajah, S., Dribin, T. E., Fleischer, D. M., Kim, E., et al. (2025). The use and implementation of omalizumab as food allergy treatment: Consensus-based guidance and Work Group Report of the AAAAI Adverse Reactions to Foods Committee. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 155(1), 62–69.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.09.031

Anagnostou, A., Hourihane, J. O'B., & Greenhawt, M. (2020). The role of shared decision making in pediatric food allergy management. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 8, 46–51.

Bird, J. A., et al. (2020). Conducting an oral food challenge: An update to the 2009 Adverse Reactions To Foods Committee work group report. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 8, 75–90.e17.

Boyce, J. A., Assa'ad, A., Burks, A. W., Jones, S. M., Sampson, H. A., Wood, R. A., et al. (2010). Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 126(6 Suppl), S1–S58.

Burks, A. W., et al. (2012). Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. New England Journal of Medicine, 367, 233–243.

Calvani, M., et al. (2025). Diagnosis and management of food protein-induced allergic proctocolitis in the pediatric age: A position paper. Pediatric Allergy and Immunology.

Casale, T. B., et al. (2024). A practical guide for implementing omalizumab therapy for food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology.

Chinthrajah, R. S., et al. (2019). Sustained outcomes in oral immunotherapy for peanut allergy (POISED study). The Lancet, 394, 1437–1449.

de Silva, D., et al. (2014). Acute and long-term management of food allergy: Systematic review. Allergy, 69, 159–167.

Dribin, T. E., et al. (2022). Severity grading system for acute allergic reactions: A multidisciplinary Delphi study. Journal of Allergy and Clinical Immunology.

Du Toit, G., Roberts, G., Sayre, P. H., Bahnson, H. T., Radulovic, S., Santos, A. F., et al. (2015). Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. New England Journal of Medicine, 372, 803–813.

Fiocchi, A., et al. (2023). World Allergy Organization DRACMA guideline update—Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. World Allergy Organization Journal, 16, 100785.

Fleischer, D. M., et al. (2013). Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. Journal of Pediatrics.

Greenhawt, M., et al. (2020). Managing food allergy when the patient is not highly allergic: A perspective. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.

Greenhawt, M., et al. (2023). Food allergy management practices utilizing individual patient thresholds: A work group report of the AAAAI Adverse Reactions to Foods Committee. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.01.045

Groetch, M., Henry, M., Feuling, M. B., & Kim, J. (2013). Guidance for the nutrition management of gastrointestinal allergy in pediatrics. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 1, 323–331.

Halken, S., Muraro, A., de Silva, D., Khaleva, E., Angier, E., Arasi, S., et al. (2021). EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). Pediatric Allergy and Immunology, 32(5), 843–858. https://doi.org/10.1111/pai.13496

Jones, S. M., et al. (2022). Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1–3 years with peanut allergy: The IMPACT trial. The Lancet, 399, 359–371.

Kim, J. S., et al. (2011). Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 128, 125–131.e2.

Labrosse, R., Graham, F., & Caubet, J. C. (2020). Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: An update. Nutrients, 12, 2086.

Lemon-Mulé, H., Sampson, H. A., Sicherer, S. H., Shreffler, W. G., Noone, S., & Nowak-Wegrzyn, A. (2008). Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 122, 977–983.e1.

Leonard, S. A., et al. (2012). Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 130, 473–480.e1.

Lieberman, J. A., et al. (2020). The utility of peanut components in the diagnosis of IgE-mediated peanut allergy among distinct populations. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.

Martin, V. M., Virkud, Y. V., Phadke, N. A., et al. (2020). Increased IgE-mediated food allergy with food protein-induced allergic proctocolitis. Pediatrics, 146, e20200202.

Meyer, R., Chebar Lozinsky, A., Fleischer, D. M., et al. (2020). Diagnosis and management of non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI position paper. Allergy, 75, 14–32.

Muraro, A., Worm, M., Alviani, C., Cardona, V., DunnGalvin, A., Garvey, L. H., Riggioni, C., de Silva, D., Angier, E., Arasi, S., Bellou, A., Beyer, K., Bijlhout, D., Bilò, M. B., Bindslev-Jensen, C., Brockow, K., Fernandez-Rivas, M., Halken, S., Jensen, B., Khaleva, E., … European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group (2022). EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy, 77(2), 357–377. https://doi.org/10.1111/all.15032 .

Nowak-Wegrzyn, A., et al. (2008). Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 122, 342–347.e2.

Nowak-Wegrzyn, A., et al. (2023). Baked milk and baked egg survey: A work group report of the AAAAI Adverse Reactions to Foods Committee. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.

Nowak-Węgrzyn, A., Chehade, M., Groetch, M. E., Spergel, J. M., Wood, R. A., Allen, K., et al. (2017). International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 139(4), 1111–1126.e4.

Nurmatov, U., et al. (2017). Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. Allergy, 72, 1133–1147.

Ocak, M., Akarsu, A., Sahiner, U. M., Soyer, O., & Sekerel, B. E. (2020). Phenotypes and natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome in the east Mediterranean region. Allergy and asthma proceedings, 41(6), 420–427. https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200078

Osborne, N. J., Koplin, J. J., Martin, P. E., Gurrin, L. C., Lowe, A. J., Matheson, M. C., Ponsonby, A. L., Wake, M., Tang, M. L., Dharmage, S. C., Allen, K. J., & HealthNuts Investigators (2011). Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 127(3), 668–76.e762. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.039

PALISADE Group of Clinical Investigators. (2018). AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. New England Journal of Medicine, 379, 1991–2001.

Perkin, M. R., Logan, K., Tseng, A., Raji, B., Ayis, S., Peacock, J., et al. (2016). Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. New England Journal of Medicine, 374, 1733–1743.

Rajani, P. S., Martin, H., Groetch, M., & Järvinen, K. M. (2020). Presentation and management of food allergy in breastfed infants and risks of maternal elimination diets. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 8, 52–67.

Riggioni, C., et al. (2024). Immunotherapy and biologics in the management of IgE-mediated food allergy: Systematic review and meta-analyses of efficacy and safety. Allergy. https://doi.org/10.1111/all.16129

Roberts, G., et al. (2020). EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy.

Sampson, H. A. (2001). Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 107, 891–896.

Sampson, H. A., Arasi, S., Bahnson, H. T., Ballmer-Weber, B., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C., et al. (2024). AAAAI–EAACI PRACTALL: Standardizing oral food challenges—2024 update. Pediatric Allergy and Immunology, 35, e14276.

Santos, A. F., et al. (2014). Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 134, 645–652.

Santos, A. F., et al. (2025). An algorithm for the diagnosis and management of IgE-mediated food allergy, 2024 update. Allergy. https://doi.org/10.1111/all.16321

Santos, A. F., Riggioni, C., Agache, I., Akdis, C. A., Akdis, M., Alvarez-Perea, A., et al. (2023). EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. Allergy, 78(12), 3057–3076. https://doi.org/10.1111/all.15902

Santos, A. F., Riggioni, C., Agache, I., Akdis, C. A., Akdis, M., Alvarez-Perea, A., et al. (2025). EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. Allergy, 80(1), 14–36. https://doi.org/10.1111/all.16345

Shaker, M. S., Wallace, D. V., Golden, D. B. K., Oppenheimer, J., Bernstein, J. A., Campbell, R. L., et al. (2020). Anaphylaxis—A 2020 practice parameter update, systematic review, and GRADE analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 145, 1082–1123.

Shroba, J., Das, R., Bilaver, L., Vincent, E., Brown, E., Polk, B., et al. (2022). Food insecurity in the food allergic population: A work group report of the AAAAI Adverse Reactions to Foods Committee. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 10, 81–90.

Sicherer, S. H., Abrams, E. M., Nowak-Węgrzyn, A., & Hourihane, J. O'B. (2022). Managing food allergy when the patient is not highly allergic. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 10, 46–55.

Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2018). Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 141, 41–58.

Singh, A. M., Anvari, S., Hauk, P., Lio, P., Nanda, A., Sidbury, R., et al. (2022). Atopic dermatitis and food allergy: Best practices and knowledge gaps—A work group report from the AAAAI Allergic Skin Diseases Committee and Leadership Institute Project. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 10, 697–706.

Skripak, J. M., et al. (2008). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 122, 1154–1160.

Tsakok, T., Marrs, T., Mohsin, M., Baron, S., du Toit, G., Till, S., & Flohr, C. (2016). Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. The Journal of allergy and clinical immunology, 137(4), 1071–1078. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.049

Turner, P. J., et al. (2022). Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? World Allergy Organization Journal.

Turner, P. J., Arasi, S., Ballmer-Weber, B., Baseggio Conrado, A., Deschildre, A., Gerdts, J., ... & Global Allergy, Asthma European Network (GA2LEN) Food Allergy Guideline Group. (2022). Risk factors for severe reactions in food allergy: rapid evidence review with meta-analysis. Allergy, 77(9), 2634-2652.

Vandenplas, Y., et al. (2024). An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management, and prevention of cow's milk allergy. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 78, 386–413.

Venter, C., et al. (2020). EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. Allergy.

Vickery, B. P., et al. (2018). AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. New England Journal of Medicine, 379, 1991–2001.

Wood, R. A., et al. (2024). Omalizumab for the treatment of multiple food allergies. New England Journal of Medicine, 390, 889–899.

BÖLÜM 37

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Pozitif Hava Yolu Basıncı (PAP) Titrasyonu

Gökçe Külah[1]
Sema Saraç[2]

[1] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
[2] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

Giriş ve Temel Kavramlar

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), uyku sırasında üst hava yolunun tam veya kısmi olarak tıkanması şeklinde tekrarlayan solunum ile karakterize, yaygın bir hastalıktır. Tekrarlayan solunum olayları ile uyku mimarisinde önemli bozulmalara ve oksijen satürasyonu düşmelerine bağlı olarak çeşitli kardiyovasküler, metabolik ve nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili sonuçlara neden olmaktadır (1). Buna bağlı olarak OSAS ölümcül sonuçları olan prevalansı %9-38 arasında seyreden bir hastalıktır. Yaşam süresinin uzaması, sedanter hayat ve obeziteye bağlı olarak giderek daha fazla insanı etkiler duruma gelmektedir.OSAS tanısında altın standart Polisomnografi (PSG) tetkikidir.Tedavide ise genel önlemler pozisyon tedavisi, oral apareyler , Nervus hypoglosus sinir stimulasyonu gibi farklı yöntemler olmakla beraber altın standart olarak Pozitif Hava Yolu Basıncı (PAP) tedavisidir; PAP cihazları hava yolunu açık tutarak uyku mimarisini iyileştirir, genel sağkalım ve komorbidite üzerinde olumlu sonuçlar sağlanır (2-4).

Pap Tedavisinin Temel Amaçları

1. Tıkalı hava yolunu açıp oksijenizasyonu düzeltmek,
2. Semptomları azaltmak,
3. Medikal komplikasyonları (hipertansiyon, miyokart infarktüs (MI), stroke, erken ölüm vb) önlemek,
4. Kaza yapma riskini azaltmak
5. Yaşam kalitesini arttırmaktır.

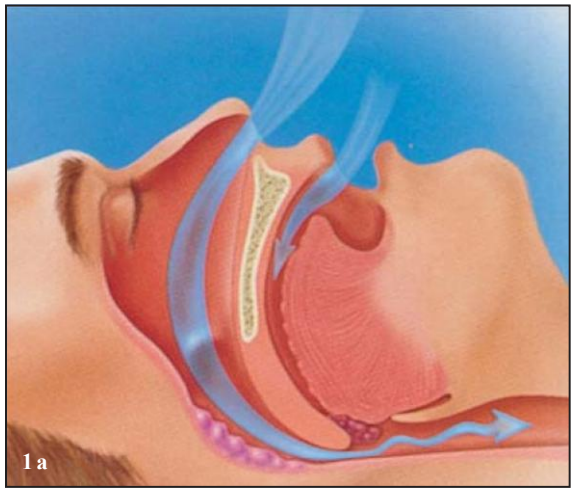
Uykuda solunum bozukluklarının tedavisinde kullanılan tüm PAP tekniklerinde amaç; üst solunum yolunun (ÜSY) uykuda açık kalmasını sağlamak, ventilasyonu ve uyku kalitesini düzenlemektir. Cihazların ÜSY'nin kasları üzerine etkisi olmadığı ve sadece kullanıldığı sürece "iyileştirici cihaz" etkisi gösterdiği için PAP tedavilerinin hastalığı tamamen tedavi edici etkisi (cure) yoktur(5, 6). Bu sebepten dolayı, hasta cihazı kullandığı süre boyunca tedaviden fayda görür. Bu konuda genel kabul gören prensip, hastanın tüm kullanım süresinin >%70 olması ve kullandığı gecede >4 saat kullanmasıdır

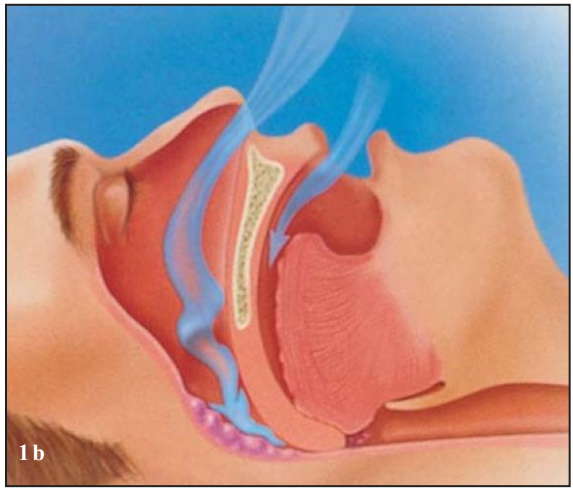
Şekil

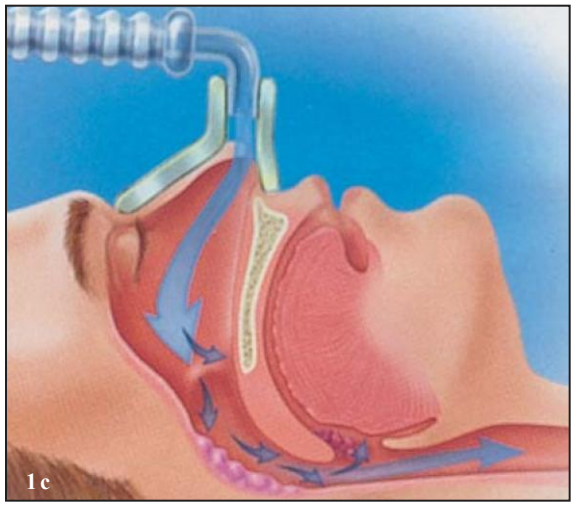
1a: sağlıklı kişide havayolu

1b: OSAS lı hastada hava yolu

1c: Cpap Titrasyonu sonrası havayolu durumunu göstermektedir(7)


1a


1b


1c

PAP Cihaz Modları ve Endikasyonları

OSAS ve diğer solunum bozukluklarının yönetiminde kullanılan PAP cihazları, çeşitli modlarda ayarlanabilir. Bu cihazlar, hastanın ihtiyaçlarına göre özelleştirilebilir basınç seviyeleri sunar ve bu da tedavinin etkinliğini artırır. Farklı maske çeşitleri ile hasta konforu ve uyumu artırılabilir (5, 6). Gece boyunca sabit bir basınç uygulanasına imkan sağlayan CPAP (Continuous Positive Airway Pressure-Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı), pozisyon ve uyku evrelerine göre farklı basınç planlayabilen APAP (Automatic Positive Airway Pressure-Otomatik Havayolu Basıncı), inspiryum ve ekspiryumda farklı basınçlar uygulayabilen BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure-İki Kademeli Pozitif Hava yolu Basıncı), ek olarak solunum sıklığını ayarlayabilen BPAP-ST (Bilevel Positive Airway Pressure with Spontaneous/Timed- Spontan/Zamanlı İki Seviyeli Pozitif Havayolu Basıncı), tidal volüm planlanabilen AVAPS (Average Volume Assured Pressure Support- Ortalama Hacim Garantili Basınç Desteği) ve ASV (Adaptive Servo Ventilation- Adaptif Servo Ventilasyon) cihazları günümüzde uykuda solunum bozukluklarının tedavisinde pozitif basınç uygulanması amacıyla kullanmaktadır(8).

PAP tedavisinin amacı solunum olaylarını (Apne, hipopne,RERA), Oksijen desatürasyonlarını ve arousalları ortadan kaldırmaktır. O halde PAP titrasyonunda bu parametreler izlenmeli titrasyonu yapacak tekniker bu sorunları bilmelidir. Evreler arasında ve yatış pozisyonunda sorunlar farklı sayı ve şiddette olabilieceği için titrasyon her evre ve pozisyonu kapsıyor olmalıdır. Ancak olayların tamamen yok olması olanaklı değildir. Amaç AHI<5 hale getirmektir.

Pratik bilgi: REM evresinde sırt üstü yatış en yüksek basıncın gerektiği durumdur. Bir deyişle pratikte sırt üstü REM de solunum olaylarını AHI< 5 in altına indirdiğinizde titrasyon başarılı olmuş kabul edilir.

1. CPAP

CPAP, OSAS tedavisinde en yaygın kullanılan başlangıç modudur. Bu mod, hava yolunu sürekli bir basınçla açık tutar ve bu basınç tüm uyku döngüsü boyunca sabit kalır (9). Basınçlı hava akımı burun veya hem ağız hem de burnu içine alan, veya tüm yüze uygulanan bir maske aracılığıyla sağlayarak hava yollarının uyku sırasında açık kalmasını sağlar. Titrasyon sürecinde, optimal basınç seviyesi, apne ve hipopne olaylarını minimize edecek şekilde ayarlanır. CPAP tedavisinin etkinliği, hastaların yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme sağlaması ve hipertansiyon gibi OSAS ile ilişkili sık karşılaşılan kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonların yönetimine katkıda bulunması ile kanıtlanmıştır (10)1516 katılımcı ile yapılan APPLES çalışmasında, CPAP kullanımı ile apne epizodlarının azaldığı ve gündüz uyanıklığını arttığı vurgulanmaktadır (11). Ayrıca, makinelerin algoritmalarındaki ilerlemeler, hasta uyumunu artıran daha rahat ve adapte edilebilir basınç ayarları sunar (12).

Titrasyon, genellikle bir uyku laboratuvarında, hastanın uyku düzeni gözlemlenirken yapılır ve uygun basınç seviyesine ulaşıncaya kadar basınç kademeli olarak artırılır (13).

PAP Titrasyon Gecesinde Dikkat Edilmesi Gerekenler;

Hasta Eğitimi: PAP titrasyonu planlanan tüm hastalar, titrasyon süreci hakkında bilgilendirilmeli ve beklentileri yönetilmelidir. Endikasyonları, kullanım gerekçeleri, yan etkiler ve sonuçlar hakkında detaylı bilgilendirme tedaviye uyumu artırabilir. Titrasyondan önce maske veya cihaz seçenekleri ile cihaz bakımı hasta ile görüşülmelidir. Hastanın, titrasyon süreci ve beklentiler hakkında bilgilendirilmesi önemlidir. Bu bilgilendirme, süreçle ilgili anksiyeteyi azaltmaya yardımcı olabilir. Titrasyon gecesinde ışıklar kapatılmadan önce hastanın cihaz ile bir süre kullanımının izlenmesi ve alışması sağlanmalıdır (14).

Cihazın Ayarlanması: Titrasyon öncesi, PAP cihazının doğru şekilde çalıştığından ve gerekli tüm aksesuarların (maskeler, hortumlar vs.) hazır olduğundan emin olunmalıdır.

Uygun Maske Seçimi: Titrasyon sırasında kullanılacak maske, hastanın yüz yapısına uygun olmalıdır. Sızıntı yapmayacak şekilde doğru bir şekilde oturmalıdır. Hastanın maskeden rahatsızlık duymaması önemlidir, çünkü bu durum uyumu ve dolayısıyla tedavinin etkinliğini azaltabilir (15).

Çevresel Faktörler: Ortamın sessiz ve rahat olması sağlanmalıdır. Uyku laboratuvarındaki ışık ve sıcaklık gibi çevresel faktörler, optimal uyku koşullarını destekleyecek şekilde ayarlanmalıdır.

Basınç Ayarları: Titrasyon sırasında, cihazın basınç ayarlarının hastanın solunum durumuna göre dinamik olarak ayarlanması gerekir. . Bu ayarlar apne, hipopne, arousal, horlama durumu ve oksijen saturasyonu gibi parametreler dikkate alınarak yapılmalıdır. Titrasyon süresince, hastanın solunum paterni, oksijen seviyesi, kalp ritmi ve göz-bacak hareketleri sürekli olarak izlenir. İdeal CPAP basıncı, solunum olaylarını en aza indiren ve hastanın rahat ettiği seviyedir.

Başlangıç basıncı genellikle düşük seviyede ayarlanır ve gerekli olduğunda kademeli olarak artırılır. Genellikle 4 cmH_2O basınç ile başlanır. 5 dakikadan kısa olmayacak şekilde solunum olaylarını izleyerek kademeli olarak en az 1 cmH_2O 'lik artışlar yapılır. Maksimum basınç CPAP için 20 cmH_2O olmalıdırPratik uygulamada 12 cm H_2O ve üzerini hastaların tolere etmesi mümkün olmamaktadır. İdeal basınç seviyesi, apne ve hipopne olaylarını minimize ederken hastanın rahatını sağlayacak düzeyde olmalıdır. Bu basınç, solunum olaylarının yok edildiği veya önemli ölçüde azaltıldığı ve hastanın rahat uyuduğu seviyedir. En az 2 obstrüktif apne veya 3 hipopne veya 5 RERA(Solunum çabası ile ilişkili arousal-Raspiratory Effort Related Arousal) veya en az 3 dakika yüksek sesli horlama gözlenirse basınç artırılmalıdır. Farklı

uyku evrelerinde (REM ve non-REM) hastanın ihtiyaç duyduğu basınç değişebilir. Optimal bir titrasyon solunum olaylarının en az 15 dakikalık süre boyunca RDI(solunum sıkıntısı indeksi-Respiratoy disturbance indeks) 5'in altında izlenmesi ve kesintisiz supin pozisyonda uyku gözlenmesidir (14).

Cihaz Sorunları: Titrasyon süreci sırasında, herhangi bir teknik sorun derhal tespit edilmeli ve giderilmelidir.

Hasta Geri Bildirimi: Hastanın tedaviye olan tepkileri izlenmeli, konfor seviyesi ve herhangi bir yan etki hakkında geri bildirim alınmalıdır. Hastanın geri bildirimi, cihaz ayarlarının optimize edilmesinde kritik bir role sahiptir. Hasta uyanır ve basınç yüksekliğinden yakınır ise basınç daha düşük bir basınçta yeniden başlanmalı ve hasta uykusu izlenmelidir (14).

Sonuçların Değerlendirilmesi ve Tedavi Planlaması: Titrasyon sonuçları, uygun CPAP tedavisini planlamak için kullanılır. İdeal basınç seviyesi belirlendikten sonra, hastaya uygun bir CPAP makinesi reçete edilir ve cihazın kullanımı konusunda eğitim verilir. CPAP titrasyonu, uyku apnesi tedavisinde kişiye özgü ve etkili bir yaklaşım sağlar. Bu süreç, hastaların tedaviye uyumunu artırabilir ve OSAS'ın olumsuz sağlık etkilerini azaltmada önemli bir adımdır.

İlk titrasyon gecesinde elde edilen sonucun optimal değerleri karşılamaması durumunda ikinci bir PAP titrasyonu randevusu planlanmalıdır (14,16).

2. APAP

PAP tedavisinde geleneksel yaklaşım, optimal terapötik basıncı belirlemek için manuel titrasyon gerektirir. Bu süreç genellikle uyku laboratuvarı ortamında, eğitimli teknisyenler tarafından izlenerek gerçekleştirilir. Ancak teknolojideki ilerlemeler, basınçları hastanın solunum modelindeki değişikliklere göre otomatik olarak ayarlayan APAP cihazlarının geliştirilmesini sağlamıştır (17). APAP cihazları, uyku sırasında hava yolu direncindeki değişikliklere bağlı olarak basıncı otomatik olarak ayarlayarak optimal solunum desteği sağlar (18). Gece boyunca ortalama basıncın azaltılması ve hasta deneyiminin daha rahat olması ile hasta uyumunu iyileştirerek daha konforlu bir deneyim sunmayı amaçlar (13).

APAP'ın, OSAS semptomlarını hafifletmek için gerekli uygun terapötik basınçları belirlemede konvansiyonel manuel PAP (CPAP) titrasyon yöntemleri ile karşılaştırılabilir veya hatta üstün hasta uyumu ve konfor sağladığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (19). Prospektif randomize çalışmalar, APAP cihazlarının uyku pozisyonundaki değişiklikler, alkol tüketimi veya kilo alımı gibi faktörlere bağlı olarak geceden geceye değişen hava yolu direnci değişikliklerine doğru şekilde ayar yapabildiğini göstermiştir (13).

APAP'ın teknolojik ilerlemeleri ve klinik faydalarına rağmen, yaygın kullanımını engelleyen birkaç engel bulunmaktadır. Bunlar arasında cihazların başlangıç maliyeti, sürekli hasta eğitimi ihtiyacı ve otomatik ayarlamalı cihazlarla

ilgili uzun vadeli klinik sonuçlara yönelik endişeler yer alır(20,21). Ayrıca, tıbbi topluluğun teknolojiye olan aşinalığı ve güveni, APAP sistemlerinin benimsenmesinde kritik bir rol oynar.

APAP cihazları özellikle değişken basınç ihtiyacı olan hastalar için uygundur(22). Bu grup genellikle şunları içerir:

-Hafif ve orta derecede OSAS olan hastalar.

-Sabit bir basınç seviyesi sağlayan CPAP'a uyum sağlamakta zorlanan hastalar.

-Gece boyunca pozisyon değişikliklerine bağlı olarak değişen solunum direnci olan hastalar.

APAP cihazlarının kalp yetmezliği, KOAH gibi akciğer hastalıkları ve obezite hipoventilasyon gibi nokturnal desatürasyonu olan komorbid OSA grubunda kullanılması önerilmez (23).

APAP cihazları, genellikle 4 ila 20 cmH2O arasında otomatik basınç ayarlama kapasitesine sahiptir. Hastanın uyku sırasında yaşadığı her tür solunum güçlüğüne, örneğin horlama veya apne, tepki olarak basıncı ayarlayabilir.

Otomatik PAP Titrasyonu :

Hastalar, APAP cihazı ve kullanımı hakkında bilgilendirilir. Cihazın nasıl çalıştığı, ne tür bir destek sağladığı ve tedavi sürecinde neler beklendiği açıklanır.

APAP titrasyonu için doğru maske seçimi önemlidir. Maske, yüz yapısına uygun olmalı ve hava sızıntısını minimize etmelidir. Uygun maske, cihazın etkinliği için kritiktir (24). APAP cihazı, genellikle düşük bir başlangıç basıncı ile (örneğin 3-4 cmH2O) başlatılır (25). Cihaz, solunum paternlerine göre basıncı otomatik olarak ayarlar. Hastanın uyku süresince solunum olayları, oksijen seviyesi ve diğer fizyolojik parametreler izlenir. Bu veriler, cihazın basınç ayarlarını doğru bir şekilde yapabilmesi için önemlidir. APAP cihazı, solunum olaylarına (apne, hipopne, horlama) tepki olarak basıncı artırabilir veya azaltabilir. Optimal basınç, tüm solunum olaylarını etkili bir şekilde kontrol eden ve hastanın rahatını sağlayan seviyedir. APAP cihazları bölünmüş gece titrasyonu için önerilmemektedir (25).Ayrıca APAP titrasyonu sonucu hastaya sabit basınçta bir CPAP cihazı da reçete edilebilir. Gecenin %80 ni geçirdiği basınç uygun sabit basınç olarak kabul edilir

Titrasyon süreci sonrasında, uyku hekimi , elde edilen verileri değerlendirir ve hastaya uygun tedavi planını oluşturur.

APAP titrasyonu, uyku apnesi tedavisinde kişiselleştirilmiş bir yaklaşım sunarak hastanın gece boyunca ihtiyaç duyduğu basınç seviyesini optimize eder. APAP, OSAS yönetiminde önemli bir ilerleme temsil etmektedir ve PAP tedavisine dinamik ve hasta merkezli bir yaklaşım sunmaktadır. Teknoloji

ilerledikçe ve daha fazla veri kullanılabilir hale geldikçe, APAP birçok OSAS hastası için standart bakım yöntemi haline gelebilir (13). Ancak, APAP tedavisinin faydalarını maksimize etmek için hasta özgü bazı faktörlerin ve potansiyel sınırlamaların dikkatlice değerlendirilmesi esastır (26).

3. BPAP

BPAP cihazları, inspirasyon sırasında daha yüksek ve ekspirasyon sırasında daha düşük olmak üzere inspirasyon (IPAP) ve ekspirasyon (EPAP) için farklı iki seviyeli basınç sağlar (27). Bu iki seviye, hastanın solunumunu desteklemek ve daha rahat bir uyku sağlamak için ayarlanır. Özellikle COPD gibi eşlik eden solunum yetmezliği olan hastalar için veya sabit basınca karşı nefes almayı zor bulanlar için daha konforlu bir alternatif sunar. Ekspirasyonda daha düşük basınç solunumu kolaylaştırır ve özellikle solunum yetmezliği olan hastalar için CPAP'a kıyasla BPAP, solunum fonksiyonlarını destekleyerek karbon dioksit birikimini azaltır ve böylece daha rahat bir uyku sağlar (28).

Titrasyon, IPAP ve EPAP arasındaki farkın hastanın konforunu maksimize edecek ve solunum olaylarını etkili bir şekilde yönetecek şekilde ayarlanmasıyla yapılır. IPAP-EPAP farkı ideali 4 cmH20 ve maksimum 10 cmH20 olacak şekilde uygulanmalıdır. Araştırmalar, BPAP modu uygulaması ile belirli hasta alt gruplarında uyum oranlarının arttığını göstermektedir .

BPAP 'a Geçiş Kriterleri

CPAP'a Toleranssızlık: Bazı hastalar, CPAP cihazının sürekli sağladığı yüksek basınca uyum sağlayamazlar. Bu hastalar nefes alıp verirken zorlanabilir ve bu da uyku kalitelerini olumsuz etkileyebilir. Eğer CPAP ile gerekli basınç çok yüksekse ve hasta bunu tolere edemiyorsa, solunumunu kolaylaştırmak ve daha konforlu bir tedavi sağlamak için BPAP 'a geçiş yapılabilir (29).

Solunum Yetmezliği Olan Hastalar: BPAP, özellikle hiperkapni veya kronik solunum yetmezliği olan hastalar için tercih edilir. Bu cihaz, ekshalasyonda daha düşük bir basınç sağlayarak CO2 atılımını kolaylaştırır (30,31). Nöromüsküler hastalıkları olan ve solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalar gibi diğer solunum problemleri olan hastalar için de BPAP, solunum destek sağlama açısından daha uygun olabilir (32).

BPAP Titrasyon Süreci:

Hastanın BPAP cihazı ve maskesi nasıl kullanılacağı konusunda bilgilendirilmesi sağlanır. BPAP 'ın iki farklı basınç seviyesi sağladığı ve bu özelliğinin solunumu nasıl desteklediği açıklanır. Titrasyon sırasında kullanılacak maske, hastanın yüz yapısına uygun olmalıdır ve sızıntı yapmayacak şekilde doğru bir şekilde oturmalıdır. Maske konforu ve uyumu, titrasyonun başarısında önemli bir rol oynar (33).

Titrasyon genellikle uyku laboratuvarında yapılır, burada hastanın solunum paterni, oksijen saturasyonu ve diğer fizyolojik parametreler izlenir. IPAP ve EPAP başlangıç seviyeleri genellikle düşük ayarlanır (örneğin, IPAP 8 cmH2O ve EPAP 4 cmH2O). Bu başlangıç değerleri, hastanın rahatını sağlamak ve yüksek basınca adaptasyonunu kolaylaştırmak için seçilir (27).

BPAP cihazları, genellikle IPAP için 8-25 cmH2O ve EPAP için 4-20 cmH2O arasında ayarlanabilir. CPAP 15 cmH20 üzerinde solunum olayları devam ederse BPAP modda titrasyona devam edilmesi tavsiye edilmektedir (34). IPAP için maksimum basınç 30 cmH20 geçmemelidir. Barotravma ve morbidite riski yüksek basınçlarda artmış saptanmıştır. Beden kitle indeksi (BKİ) fazla olan hastalarda titrasyon için daha yüksek basınçların ayarlanması gereklidir .

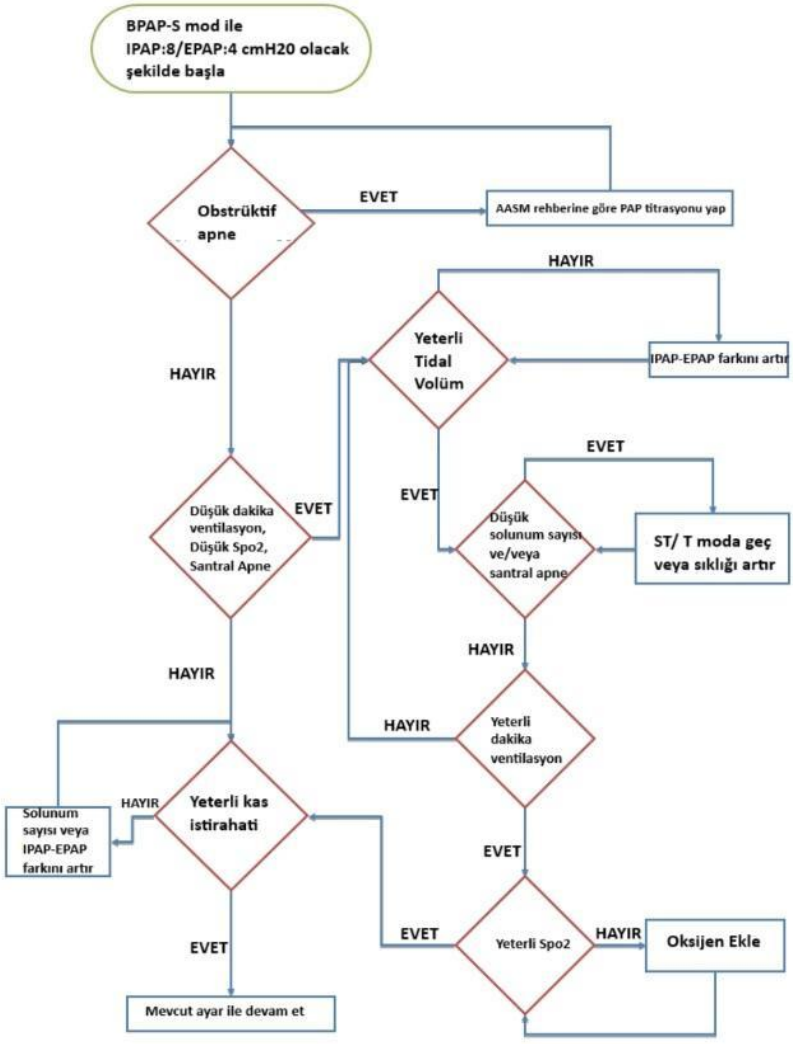
Polisomnografi verileri analiz edilerek solunum duraklamaları, horlama ve diğer solunum olaylarına göre IPAP ve EPAP seviyeleri ayarlanır . Basınç, apne ve hipopne olaylarını azaltacak ve hastanın rahatını maksimize edecek şekilde kademeli olarak artırılır. Solunum olaylarını ortadan kaldırmak için 5 dakikadan daha uzun aralıklarla hem IPAP hem de EPAP basıncı 1 cmH20 artırılır. Her 2 obstrüktif apne, 3 hipopne, 5 RERA veya 3 dakika yüksek sesli horlama saptanır ise basınç artırılmalıdır (Tablo 1). Hasta yüksek basınçlardan yakınır ise daha düşük bir değer ile yeniden başlatılmalıdır. En az 15 dakikalık süre boyunca supin pozisyonda RDI saatte<5 saptanmalıdır. Saatte <15 RDI ile başlangıca göre %50 azalma gözlenmesi de iyi bir titrasyondur(14). Hastanın tedaviye toleransı ve konfor seviyesi sürekli olarak değerlendirilir. Hasta herhangi bir rahatsızlık hissettiğinde, basınç ayarları üzerinde değişiklik yapılabilir.

Ek oksijen uygulanması oda havası PAP öncesi Spo2 <%88 olduğunda veya 5 dakika boyunca solunum olayları yokluğunda Spo2 <%88 olduğunda PAP çıkışına bir T konnektörü kullanarak eklenebilir (35). Oksijen 1lt/dk ile eklenmeli ve %88-94 arasında olacak şekilde 15 dakikadan daha uzun aralıklarla artırılmalıdır. IPAP basıncı artışı planlanarak da oksijen ihtiyacında azalma gözlenebilir (14).

Titrasyon sonucunda elde edilen optimal IPAP ve EPAP seviyeleri, hastanın evde kullanımı için reçete edilir. Hastaya, elde edilen ayarlar ve cihaz kullanımı hakkında kapsamlı bilgi verilir. Titrasyon süreci, hastanın solunum ihtiyaçlarını karşılamak ve uyku apnesi semptomlarını etkili bir şekilde yönetmek için kişiselleştirilmiş tedavi sağlar.

Pratik bilgi:BPAPST , AVAPS, ASV cihazları BPAP cihazının farklı türleridir. Osas hastalarının önemli bir kısmının teadavisi CPAP veya a- PAP ile gerçekleşir. Ancak KOAH, solunum yetmezliği, kalp yetmezliği ,nöromusküler hastalık, obezite hipoventilasyon gibi durumlarda diğer PAP seçeneklerine ihtiyaç olur . Burda takip edilecek sıralama tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1: BPAP titrasyon protokolü



4. BPAP-ST

BPAP -ST, BPAP 'ın geliştirilmiş bir versiyonudur ve standart BPAP cihazlarının özelliklerine ek olarak zamanlama özelliği sunar; bu özellik, hastanın solunum çabasına bağlı olarak veya belirlenen zaman dilimlerinde basınç desteği sağlar.

BPAP -ST'ye Geçiş Durumları:

Solunum Çabasının Yetersiz Olduğu Durumlar: Bazı hastalar, solunum çabalarının zayıf olması nedeniyle yeterli solunum frekansını koruyamazlar. Bu

tür durumlarda, BPAP -ST'nin zamanlama fonksiyonu, hastanın düzenli ve yeterli solunum yapmasını sağlamak için kullanılabilir (27).

Nöromüsküler Hastalıklar: ALS (Amyotrofik Lateral Skleroz) gibi nöromüsküler hastalıkları olan bireyler, solunum kaslarının zayıflaması nedeniyle yeterli solunum yapmakta güçlük çekebilirler. Bu hastalar için BPAP -ST, solunum desteği sağlayarak önemli bir tedavi seçeneği olabilir.

Kronik Solunum Yetmezliği Olan Hastalar: KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) gibi kronik solunum yetmezliği olan hastalar, BPAP -ST cihazlarından fayda görebilir. Bu cihazlar, solunum sırasında daha düzenli ve etkili bir hava akışı sağlamaya yardımcı olur.

Cihaz Ayarlarının Kişiselleştirilmesi: IPAP (Inspiratory Positive Airway Pressure) ve EPAP (Expiratory Positive Airway Pressure) değerleri, hastanın solunum durumuna göre ayarlanmalıdır. Ayrıca, cihazın zamanlayıcı ayarları (ST modu), hastanın spontan uyku solunum sıklığına göre (en az 10 olacak şekilde) düzenlenmelidir (27). 10 dakikadan daha uzun aralıklarla dakikada 1-2 soluk arttırılarak titrasyona devam edilir. Hastadan geri bildirim alınmalı, rahatsızlık hissetmesi veya cihaz ile hasta eş zamanlı soluk alıp vermesi halinde soluk hızı azaltılmalıdır. Farklı gruplar ile çalışmalarda 14-25 aralığında çeşitli solunum sayıları denenmiştir (36-39).

5. AVAPS

AVAPS, her solunumda belirli bir hacmi garanti eden bir tedavi modudur. Bu mod, özellikle alveolar hipoventilasyonu olan hastalar için uygundur. Titrasyon, solunum hacmini ve hastanın genel solunum sağlığını optimize etmek için dakika ventilasyonunu temel alır. AVAPS, hedef tidal hacime ulaşmak için inspiratuar pozitif hava yolu basıncını (IPAP) ayarlar (39). AVAPS ve ASV gibi ileri düzey cihazlar, daha karmaşık solunum bozuklukları olan hastalar için kullanılır.

AVAPS tedavisi, özellikle solunum fonksiyonları belirli bir hacmi sağlama kapasitesini sürdürmek için destek gerektiren hastalarda kullanılır. Bu tedavi yöntemi, hastanın solunum hacmini ve ventilasyonunu otomatik olarak ayarlayarak her nefeste belirli bir solunum hacmini garanti eder. AVAPS, belirli hasta gruplarında ve durumlarda tercih edilir.

AVAPS'a Geçiş Durumları ve Tercih Edildiği Hastalık Tipleri

Kronik Alveolar Hipoventilasyonu Olan Hastalar:

Hastaların yeterli havalandırma sağlayamadığı durumlarda, AVAPS solunum desteği sağlayarak solunum fonksiyonlarını stabilize etmeye yardımcı olur. Bu, genellikle solunum kasları zayıflamış veya akciğer kapasitesi kısıtlanmış hastalarda görülür.

Nöromüsküler Hastalıklar:

ALS (Amyotrofik Lateral Skleroz) gibi nöromüsküler hastalıkları olan hastalar, zamanla solunum kaslarının zayıflaması nedeniyle düzenli ve etkili bir şekilde nefes alıp vermede zorluk çekerler. AVAPS, bu hastalarda solunum hacmini korumak ve solunum yetmezliğini yönetmek için kullanılır.

Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS):

Aşırı kilolu hastalar, özellikle uyku sırasında solunum problemleri yaşayabilir ve düşük oksijen ile yüksek karbon dioksit seviyelerine maruz kalabilir. AVAPS, bu hastalarda uygun ventilasyon sağlayarak solunum dengesini korumaya yardımcı olur (40).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH):

İleri derecede KOAH' lı özellikle solunum yetersizliği nedeniyle düşük oksijen ve yüksek karbondioksit seviyeleri saptanan hastalar AVAPS'tan fayda görebilir. AVAPS, solunum sıklığını ve hacmini optimize ederek bu hastaların genel solunum durumunu iyileştirebilir (41).

AVAPS Kullanımında Dikkat Edilmesi Gerekenler

Hasta Uygunluğunun Değerlendirilmesi: Hastanın AVAPS tedavisine uygun olup olmadığını belirlemek için kapsamlı bir solunum ve genel sağlık değerlendirmesi yapılmalıdır.

Cihaz Ayarlarının Kişiselleştirilmesi: AVAPS ayarları, hastanın solunum hacmi ve ventilasyon ihtiyaçlarına göre özenle ayarlanmalıdır. Bu, IPAP (Inspiratory Positive Airway Pressure), EPAP (Expiratory Positive Airway Pressure) ve hedef solunum hacmi gibi parametreleri içerir. AVAPS modunda, başlangıç ayarları IPAP maksimum 26 cm H2O, IPAP minimum 12 cm H2O ve ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı (EPAP) 6 cm H2O, hedef tidal hacim (Vt) 6-8 mL/kg ideal vücut ağırlığı (IBW) olarak ayarlanabilir (42).

AVAPS, belirli solunum yetmezliği durumları olan hastalar için hayati önem taşıyabilir ve uygun şekilde yönetildiğinde hastanın solunum sağlığını önemli ölçüde iyileştirebilir.

6. ASV

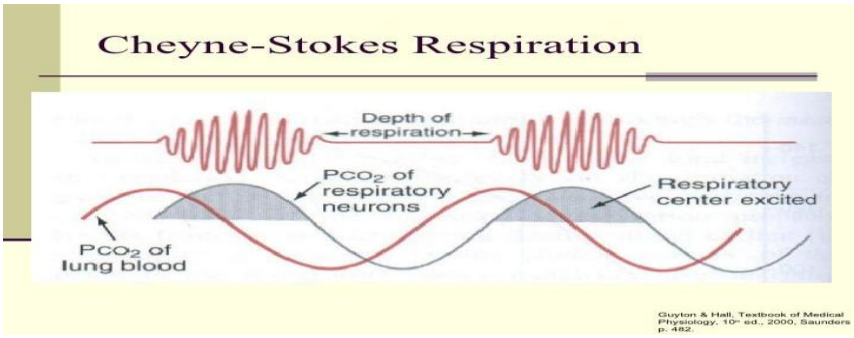
ASV tedavisi, kompleks ve tedaviye dirençli uyku apne türlerini yönetmek için kullanılan ileri bir solunum destek teknolojisidir. ASV, hem obstrüktif hem de santral olayları tedavi edecek şekilde hem basıncı hem de solunum hızını dinamik olarak ayarlar. Titrasyon sürecinde, cihaz hem solunum paternini hem de solunum olaylarını sürekli olarak değerlendirir ve hastanın ventilasyon ihtiyaçlarına adapte olarak değişken basınç desteği sağlar. Tamisier ve arkadaşları tarafından 503 kardiyak öyküsü olan santral apne olgularında uygulanan ASV ile uyku kalitesini artırmada umut verici sonuçlar göstermiştir(43).

ASV'nin Tercih Edildiği Durumlar

Santral Uyku Apnesi (CSA):

Merkezi uyku apnesi, beyin sapının solunumu düzenleyen bölümlerindeki işlev bozukluklarından kaynaklanır. Bu durumda, solunum çabası düzensizdir veya tamamen durur. ASV, solunum düzenini normalleştirmek için gerekli basınç desteğini sağlar.

Cheyne-Stokes Solunumu:



- Periyodik olarak tekrarlayan uzamış hipopne/hiperpne paternini takip eden santral apne veya hipopneler
- Bir siklüs süresi ortalama 45 - 90 saniyedir
- Bu sürenin akciğerler ile santral kemoreseptörler arasındaki kan dolaşımı süresi ile ilişkili olduğu düşünülmekedir.
- EF< %45 kalp yetmezlikli hastaların %37'sinde görülür

Kalp yetmezliği olan hastalarda sık görülen Cheyne-Stokes solunumu, düzensiz ve derin solunum paternleri ile karakterizedir. ASV, solunum ritmini stabilize ederek bu dalgalanmaları düzeltmeye yardımcı olur.

SA ile birlikte kalp yetmezliği olan hastalar :

Diğer kalp yetmezlikli hastalara göre kalp hızları daha yüksek , kan basınçları daha kontrolsüzdür.

Bu gruba serum ve idrar katekolamin seviyeleri artmış olup kas sempatik sinir aktivasyonları da artmıştır.

Bu durum aritmiye sebep olur

Uykuda gelişen ventriküler taşikardi, uyku evresi ve uyanıklıktan bağımsız olarak mortaliteye eğilimi arttırır.

Kalp Yetmezliği Olan Hastalar:

ASV, özellikle solunum bozuklukları kalp fonksiyonlarını olumsuz etkilediğinde kalp yetmezliği olan hastalar için faydalı olabilir. Bu cihaz, optimal

solunum desteği sağlayarak hem solunum hem de kardiyak fonksiyonları destekler (44).

Kompleks Uyku Apnesi (Tedaviye bağlı uyku apnesi)

Tıkayıcı tipte apneleri olan bazı hastaların PAP cihazı kullanımları sırasında, OSA'nın ortadan kaldırılmasına rağmen uygulanan basıncın santral apnelere yol açmasıyla ortaya çıkan santral kökenli bir solunum bozukluğudur.

Hastalarda hem obstrüktif hem de merkezi uyku apne olayları bir arada görülebilir. ASV, her iki tür apneyi yönetmek için adaptif basınç ayarlamaları yaparak etkili bir tedavi sunar.

ASV Kullanımında Dikkat Edilmesi Gerekenler

ASV'nin uygulanması, hastanın genel sağlık durumu, solunum ve kardiyak fonksiyonları dikkate alınarak yapılmalıdır. Tüm potansiyel faydaları ve riskleri değerlendirilmelidir.

ASV cihazlarının ayarları, hastanın mevcut solunum paternleri ve ihtiyaçlarına göre özelleştirilmelidir. Bu ayarlar düzenli olarak gözden geçirilmeli ve gerekirse güncellenmelidir. Standart minimum ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı (EPAP) 6 cmH2O ve inspiratuar basınç desteği 3 cmH2O ila 15 cmH2O olacak şekilde başlangıç planlanabilir. Solunum olaylarını kontrol etmek için titrasyon yapılır (45). ASV, doğru hastalarda uygulandığında uyku kalitesini ve genel yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilir. 1127 hasta ile yapılan ASV tedavisinde uyku paterninde ve solunum olaylarında iyileşmeler saptanmıştır (46).

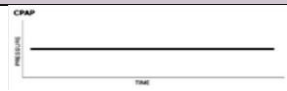
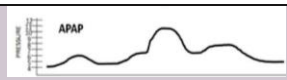
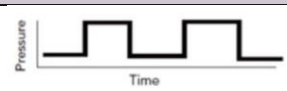
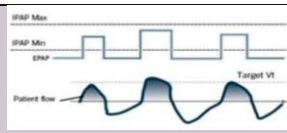
ASV tedavisi sırasında, bazı hastalarda karbondioksit birikimi ve diğer solunum problemleri gibi yan etkiler görülebilir. Hastalar tedaviye başladıktan sonra düzenli olarak izlenmeli ve herhangi bir sorun hızla ele alınmalıdır. Her hastanın durumu farklı olduğu için, bu tedaviyi uygulama kararı detaylı bir klinik değerlendirme sonucunda alınmalıdır.

Bugüne kadar yapılan ASV çalışmalarının çoğunluğu santral uyku apnesi ve kalp yetmezliği hastalarında yürütülmüştür. bu hasta grubu uykusuzluk ile karakterizedir bu da onların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine sahip olma olasılıklarının daha düşük olduğu anlamına gelir ve ASV'nin semptomlar gibi hasta tarafından bildirilen önemli sonuçlar üzerindeki etkilerini belirlemeyi çok zorlaştırır.. Mevcut klinik çalışma verilerinin bir meta-analizine dayanarak, kalp yetmezliği ve CSA'sı olan hastalar için yaşam kalitesindeiyileşmeye dair bazı endikasyonlar rapor edilmiştir, ancak kanıt kalitesi düşük ve çalışma heterojenliği yüksektir

Asv kullanan semptomatik hastaların yaşam kalitesinde belirgin artış gözlenmiştir(47)

ÖZET

Cihazların çalışma prensipleri ve hangi durumda daha yararlı oldukları tablo2 de özetlenmiştir.

Cihazlar	Amaç	Özellikler	Endikasyonlar	Resimler
CPAP	Üst hava yollarını açık tutmak	Sabit, devamlı önceden belirlenmiş basıncı uygular	OSAS	
APAP	Üst hava yollarını açık tutmak	Hastanın ihtiyacına göre basıncı apne ve hipopneleri önleyecek şekilde optimum seviyede uygular	Rem bağımlı OSAS Pozisyonel OSAS Sık kilo alıp verme Sabit devamlı yüksek basıncı tolere edememe	
BİPAP	Solunumu desteklemek, Hiperkapniyi önlemek	IPAP ve EPAP olmak üzere iki seviyeli sabit basınç uygulayarak, ekspiryumda basıncın düşmesine olanak sağlar	KOAH Kifoskolyoz Ekspiryum güçlüğü CPAP ile maske hava kaçağının fazla olması 12-15 cmH_2O basınçtan daha fazla CPAP basınç gereksinimi	
AVAPS	Solunumu özellikle eşlik eden ciddi akciğer ve göğüs kafesi, obezite hipoventilasyon sendromu solunumu destekler	Hastaya garanti edilmiş tidal hacmi sağlamak için pressure support desteğini otomatik ayarlar	Obezite hipoventilasyon sendromu Ağır hipoventilasyon	

Tablo2: Çalışma prensiplerine göre hangi cihaz hangi hastaya verilir.

SONUÇ

PAP cihazlarının çeşitli modları, farklı solunum sorunlarına özgü tedavi gereksinimlerini karşılayabilir. Her bir modun titrasyon süreci, hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre özenle yönetilmelidir. Etkili bir PAP terapisi, doğru titrasyon ve hasta uyumuna bağlıdır, bu nedenle her tedavi süreci hastanın durumuna göre özelleştirilmelidir.

OSAS yönetimi, hastalığın şiddetine ve hastanın özel sağlık profiline göre uyarlanmış çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Devam eden araştırmalar bu terapileri iyileştirmekte, sonuçları ve hasta uyumunu artırmaktadır. Tedavi seçimi, etkinlik, yan etkiler ve kişisel tercihler göz önünde bulundurularak hasta ve klinisyen tarafından ortaklaşa alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Platon AL, Stelea CG, Boisteanu O, Patrascanu E, Zetu IN, Rosu SN, et al. An Update on Obstructive Sleep Apnea Syndrome-A Literature Review. Medicina (Kaunas). 2023;59(8).

2. Gambino F, Zammuto MM, Virzi A, Conti G, Bonsignore MR. Treatment options in obstructive sleep apnea. Intern Emerg Med. 2022;17(4):971-8.

3. LO ES, Guimaraes TM, Pontes G, Coelho G, Badke L, Fabbro CD, et al. The effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement therapy on metabolic outcomes of patients with mild obstructive sleep apnea: a randomized controlled study. Sleep Breath. 2021;25(2):797-805.

4. Bocoum AM, Bailly S, Joyeux-Faure M, Baillieul S, Arbib F, Kang CL, et al. Long-term outcomes of CPAP-treated sleep apnea patients: Impact of blood-pressure responses after CPAP initiation and of treatment adherence. Sleep Med. 2023;109:25-31.

5. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. Chest. 2007;132(3):1057-72.

6. Yui MS, Tominaga Q, Lopes BCP, Eckeli AL, Rabelo FAW, Kupper DS, et al. Nasal vs. oronasal mask during PAP treatment: a comparative DISE study. Sleep Breath. 2020;24(3):1129-36.

7. Oğuz KÖKTÜRK*, Tansu ULUKAVAK ÇİFTÇİ* Obstrüktif Uyku Apne Sendromu CPAP/BPAP Tedavisi Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002; 50(2): 317-334

8. Selim B, Ramar K. Sleep-Related Breathing Disorders: When CPAP Is Not Enough. Neurotherapeutics. 2021;18(1):81-90.

9. Lorenzi-Filho G, Almeida FR, Strollo PJ. Treating OSA: Current and emerging therapies beyond CPAP. Respirology. 2017;22(8):1500-7.

10. Sanchez-de-la-Torre M, Gracia-Lavedan E, Benitez ID, Sanchez-de-la-Torre A, Moncusi-Moix A, Torres G, et al. Adherence to CPAP Treatment and the Risk of Recurrent Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. JAMA. 2023;330(13):1255-65.

11. Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, Quan SF, Walsh JK, Gottlieb DJ, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). Sleep. 2012;35(12):1593-602.

12. Raphelson JR, Ahmed IM, Ancoli-Israel S, Ojile J, Pearson S, Bennett N, et al. Evaluation of a novel device to assess obstructive sleep apnea and body position. J Clin Sleep Med. 2023;19(9):1643-9.

13. Ahmed O, Parthasarathy S. APAP and Alternative Titration Methods. Sleep Med Clin. 2010;5(3):361-8.

14 Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2008;4(2):157-71.

15 Rotty MC, Suehs CM, Mallet JP, Martinez C, Borel JC, Rabec C, et al. Mask side-effects in long-term CPAP-patients impact adherence and sleepiness: the InterfaceVent real-life study. Respir Res. 2021;22(1):17.

16 Pepin JL, Tamisier R, Benjafield AV, Rinder P, Lavergne F, Josseran A, et al. CPAP resumption after a first termination and impact on all-cause mortality in France. Eur Respir J. 2024;63(2).

17. Hosselet JJ. [Auto-CPAP in the titration and treatment of obstructive respiratory sleep disorders]. Rev Mal Respir. 1999;16(5):799-808.

18. Cruz IA, Drummond M, Winck JC. Obstructive sleep apnea symptoms beyond sleepiness and snoring: effects of nasal APAP therapy. Sleep Breath. 2012;16(2):361-6.

19. Alves A, Gigante AR, Machado D, Sanches I, Marcoa R, Franco I, et al. Transition from APAP to CPAP may be a cost-effective health intervention in OSA patients. J Bras Pneumol. 2021;47(6):e20210286.

20. McArdle N, Singh B, Murphy M, Gain KR, Maguire C, Mutch S, et al. Continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnoea: automatic versus manual titration. Thorax. 2010;65(7):606-11.

21. Elshahaat HA, Mahfouz TAE, Elshora AE, Shaker A. Different Continuous Positive Airway Pressure Titration Modalities in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. Int J Gen Med. 2021;14:10103-15.

22. Stasche N. Selective indication for positive airway pressure (PAP) in sleep-related breathing disorders with obstruction. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2006;5:Doc06.

23. Freedman N. Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Choosing the Best Positive Airway Pressure Device. Sleep Med Clin. 2017;12(4):529-42.

24. Kang YJ, Cho JH, Park CS. Analysis of risk factors for air leakage in auto-titrating positive airway pressure users: a single-center study. J Clin Sleep Med. 2022;18(1):75-88.

25. Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, Anderson WM, Kushida CA, Woodson BT, et al. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep. 2002;25(2):143-7.

26 Roux FJ, Hilbert J. Continuous positive airway pressure: new generations. Clin Chest Med. 2003;24(2):315-42.

27 Berry RB, Chediak A, Brown LK, Finder J, Gozal D, Iber C, et al. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. J Clin Sleep Med. 2010;6(5):491-509.

28. Palot A, Nguyen XL, Launois S, Prigent A, Graml A, Aversenq E, et al. Effect of switching from continuous to bilevel positive airway pressure on sleep quality in patients with obstructive sleep apnea: the prospective POP IN VAuto study. J Thorac Dis. 2023;15(2):918-27.

29. Ishak A, Ramsay M, Hart N, Steier J. BPAP is an effective second-line therapy for obese patients with OSA failing regular CPAP: A prospective observational cohort study. Respirology. 2020;25(4):443-8.

30. Omobomi O, Quan SF. BPAP for CPAP failures: For the many or the few. Respirology. 2020;25(4):358-9.

31. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. Sleep. 2006;29(3):375-80.

32. Cooksey JA, Sergew A. Noninvasive Ventilation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Sleep Med Clin. 2020;15(4):527-38.

33. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2019;15(2):335-43.

34 Mansukhani MP, Kolla BP, Olson EJ, Ramar K, Morgenthaler TI. Bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. Expert Rev Med Devices. 2014;11(3):283-94.

35. Brzecka A, Piesiak P, Kosacka M, Jankowska R. Hypoxemia during bilevel positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome and chronic respiratory insufficiency. Adv Exp Med Biol. 2013;755:117-23.

36. Gonzalez C, Ferris G, Diaz J, Fontana I, Nunez J, Marin J. Kyphoscoliotic ventilatory insufficiency: effects of long-term intermittent positive-pressure ventilation. Chest. 2003;124(3):857-62.

37. Tuggey JM, Elliott MW. Randomised crossover study of pressure and volume non-invasive ventilation in chest wall deformity. Thorax. 2005;60(10):859-64.

38. Mellies U, Ragette R, Dohna Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. Eur Respir J. 2003;22(4):631-6.

39. Watanabe N, Levri JM, Peng VT, Scharf SM, Diaz-Abad M. Average volume-assured pressure support for patients with obstructive sleep apnea with failed CPAP titration. Sleep Sci. 2022;15(Spec 2):328-32.

40. Piper AJ. Advances in non-invasive positive airway pressure technology. Respirology. 2020;25(4):372-82.

41. Crisafulli E, Manni G, Kidonias M, Trianni L, Clini EM. Subjective sleep quality during average volume assured pressure support (AVAPS) ventilation in patients with hypercapnic COPD: a physiological pilot study. Lung. 2009;187(5):299-305.

42. Maheshwari A, Khatri J, Soni G, Saini N. Role of Average Volume Assured Pressure Support Mode (AVAPS) in the Management of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Type 2 Respiratory Failure. Cureus. 2022;14(12):e32200.

43. Tamisier R, Damy T, Bailly S, Davy JM, Verbraecken J, Lavergne F, et al. Adaptive servo ventilation for sleep apnoea in heart failure: the FACE study 3-month data. Thorax. 2022;77(2):178-85.

44 Yang H, Sawyer AM. The effect of adaptive servo ventilation (ASV) on objective and subjective outcomes in Cheyne-Stokes respiration (CSR) with central sleep apnea (CSA) in heart failure (HF): A systematic review. Heart Lung. 2016;45(3):199-211.

45 Roder F, Wellmann B, Bitter T, Fox H, Turoff A, Spiesshoefer J, et al. Sleep duration and architecture during ASV for central sleep apnoea in systolic heart failure. Respir Physiol Neurobiol. 2020;271:103286.

46. Bradley TD, Logan AG, Lorenzi Filho G, Kimoff RJ, Duran Cantolla J, Arzt M, et al. Adaptive servo-ventilation for sleep-disordered breathing in patients with heart failure with reduced ejection fraction (ADVENT-HF): a multicentre, multinational, parallel-group, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2024;12(2):153-66.

47. Michael Arzt1, Oliver Munt2, Jean-Louis Pépin3 Registry on the Treatment of Central and Complex eSleep-Disordered Breathing with Adaptive Servo-Ventilation (READ-ASV): protocol and cohort profile. ERJ Open Res 2023; 9: 00618-2022 [DOI: 10.1183/23120541.00618-2022].

BÖLÜM 38

Periodontal Tıp

Şifa Demirer Üstündağ[1]
Didem Özkal Eminoğlu[2]
Arda Üstündağ[3]

[1] Arş. Gör. Dt., Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı, ORCID: 0009-0002-9010-4876
[2] Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı ORCID: 0000-0001-9406-3368
[3] Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı ORCID: 0009-0004-1370-7707

1. PERIODONTAL TIP KAVRAMI

1.1. Tanım ve Kapsam

Periodontal tıp, periodontal hastalıklar ile genel sağlık ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişkileri; epidemiyolojik birliktelikler, ortak risk faktörleri, biyolojik mekanizmalar ve periodontal tedavinin olası sistemik etkileri üzerinden inceleyen disiplinlerarası bir çalışma alanıdır. Bu yaklaşım, periodontitisin yalnızca dişi destekleyen dokularla sınırlı bir hastalık olarak değerlendirilmesinden uzaklaşarak, kronik inflamatuvar yükün ve bireyin sistemik durumunun periodontal hastalıkla karşılıklı etkileşimini dikkate alır. Periodontal tıbbın temel amacı, oral ve sistemik hastalıklar arasında basit bir neden-sonuç ilişkisi kurmak değil; gözlenen ilişkilerin hangi biyolojik ve klinik koşullarda anlam kazandığını ortaya koymaktır (Beck ve diğerleri, 2019; Loos & Feres, 2025).

Günümüzde periodontitis, disbiyotik dental biyofilm ile duyarlı konağın immün-inflamatuvar yanıtı arasındaki etkileşim sonucunda gelişen, periodontal ataşman ve alveoler kemik kaybıyla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalık olarak ele alınmaktadır (Papapanou ve diğerleri, 2018). Hastalığın klinik görünümü lokal olmakla birlikte, periodontal lezyonun geniş yüzey alanı, yoğun vaskülarizasyonu ve sürekli inflamatuvar aktivitesi; mikrobiyal ürünlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin dolaşımla etkileşimi için biyolojik bir zemin oluşturur. Bu nedenle periodontal tıp, periodontitisin sistemik hastalıklarla birlikteliğini yalnız ortak yaşam tarzı faktörleriyle değil, aynı zamanda sistemik inflamasyon, immün disregülasyon ve metabolik yollar üzerinden değerlendiren daha geniş bir çerçeve sunar (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Bu çerçevenin klinik önemi, hastanın yalnız periodontal cep derinliği, klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybı üzerinden değil; sigara kullanımı, glisemik durum, obezite, kardiyovasküler risk, solunum hastalıkları, kullanılan ilaçlar ve diğer sistemik özelliklerle birlikte değerlendirilmesidir. Böylece periodontal tıp, oral sağlığı genel sağlığın ayrılmaz bir parçası olarak ele alan bütüncül bir bakış açısı geliştirir. Bununla birlikte, bu bütüncül yaklaşım periodontal tedaviyi sistemik hastalıkların tedavisi olarak sunmaz; periodontal sağlığın korunmasını, genel sağlık yönetimini tamamlayan bir unsur olarak konumlandırır (Herrera ve diğerleri, 2023).

1.2. Tarihsel Gelişim: Fokal Enfeksiyondan Kanıta Dayalı Periodontal Tıbba

Ağız içindeki enfeksiyonların uzak organlarda hastalığa yol açabileceği düşüncesi yeni değildir. Yirminci yüzyılın başlarında fokal enfeksiyon yaklaşımı, kronik oral enfeksiyon odaklarının sistemik hastalıkların nedeni olabileceğini ileri sürmüş ve dönem dönem bilimsel kanıtın ötesine geçen radikal dental uygulamalara zemin hazırlamıştır. Daha sonraki yıllarda nedensellik için yeterli

kanıt bulunmaması bu yaklaşımın önemini azaltmıştır. Modern periodontal tıp ise fokal enfeksiyon teorisinin yeniden canlandırılması değildir; epidemiyoloji, immünoloji, moleküler biyoloji ve klinik girişim çalışmalarından elde edilen kanıtların birlikte ve eleştirel biçimde yorumlanmasına dayanır (Beck ve diğerleri, 2019; Loos & Feres, 2025).

Periodontal tıp kavramının modern biçimi özellikle 1990'lı yıllardan itibaren periodontal enfeksiyon ve inflamasyonun sistemik sonuçları üzerine artan araştırmalarla belirginleşmiştir. Zaman içinde odak, belirli bir periodontal mikroorganizmanın uzak bir hastalığı doğrudan oluşturduğu varsayımından; ortak risk faktörleri, düşük dereceli sistemik inflamasyon, immün yanıt, endotel fonksiyonu, metabolik kontrol ve çift yönlü etkileşimler gibi daha karmaşık modellere kaymıştır. Bu değişim periodontal tıbbın temel paradigma dönüşümünü yansıtır: ilişkiyi açıklamak için tek bir patojen ya da tek bir yolak yerine, bireyin biyolojik ve çevresel özelliklerini içeren çok faktörlü bir model benimsenmektedir (Beck ve diğerleri, 2019; Loos & Van Dyke, 2020; Loos & Feres, 2025).

1.3. İlişki, Çift Yönlülük ve Nedensellik

Periodontal tıp literatürünün doğru yorumlanmasında en önemli kavramlardan biri ilişki ile nedenselliğin birbirinden ayrılmasıdır. İki hastalığın aynı bireyde beklenenden daha sık görülmesi, tek başına birinin diğerine neden olduğunu göstermez. Yaş, sigara, sosyoekonomik durum, obezite, fiziksel aktivite, sağlık hizmetine erişim ve genetik yatkınlık gibi ortak belirleyiciler hem periodontal hem de sistemik hastalık riskini etkileyebilir. Bu nedenle epidemiyolojik birlikteliklerin değerlendirilmesinde karıştırıcı faktörlerin kontrolü ve farklı çalışma tasarımlarından gelen kanıtların birlikte ele alınması gerekir (Linden ve diğerleri, 2013).

Çift yönlülük ise iki hastalığın birbirinin biyolojik ortamını etkileyebilmesini ifade eder. Diabetes mellitus bunun en bilinen örneğidir: hiperglisemi periodontal inflamasyon ve doku yıkımını artırabilirken, periodontitisin oluşturduğu inflamatuvar yük glisemik kontrolü olumsuz etkileyebilir. Bununla birlikte çift yönlü biyolojik olasılık da otomatik olarak güçlü klinik nedensellik anlamına gelmez. Periodontal tıpta en güvenli yaklaşım; epidemiyolojik ilişkiyi, mekanistik olasılığı ve tedavi çalışmalarını ayrı kanıt katmanları olarak değerlendirmek ve sonuçları bu katmanların birlikte ne ölçüde desteklendiğine göre yorumlamaktır (Sanz ve diğerleri, 2018; Herrera ve diğerleri, 2023).

2. PERIODONTAL TIPIN BİYOLOJİK TEMELLERİ

2.1. Periodontal İnflamasyon ve Sistemik İnflamatuvar Yük

Periodontitisin sistemik sağlıkla ilişkilendirilmesindeki temel biyolojik kavram, kronik periodontal inflamasyonun yalnız lokal doku yıkımıyla sınırlı kalmayabilecek bir inflamatuvar yük oluşturmasıdır. Periodontal biyofilm konak

savunma mekanizmalarını sürekli uyarır; nötrofiller, makrofajlar, lenfositler ve stromal hücreler tarafından oluşturulan yanıt sırasında çok sayıda sitokin, kemokin, proteaz ve lipid mediyatörü üretilir. Hastalığın ilerlemesi, mikrobiyal uyarının varlığından çok, bu uyarıya verilen düzensiz ve sürdürülen konak yanıtıyla ilişkilidir (Cekici ve diğerleri, 2014; Hajishengallis ve diğerleri, 2020).

İnflame periodontal dokunun ülseratif cep epiteli ve zengin damar ağı, lokal ortam ile dolaşım arasında sürekli bir etkileşime izin verir. Günlük çiğneme, diş fırçalama ve periodontal dokuların mekanik uyarılması sırasında geçici bakteriyemi oluşabilmekte; bakteriyel ürünler ve inflamatuvar mediyatörler dolaşıma ulaşabilmektedir. Karaciğerde akut faz yanıtının uyarılması, dolaşımdaki lökositlerin aktivasyonu ve vasküler endotel üzerindeki etkiler, periodontal inflamasyonun sistemik yansımalarını açıklamak için öne sürülen başlıca mekanizmalardır (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Bu sistemik etki çoğu zaman yüksek şiddetli akut inflamasyon biçiminde değil, düşük dereceli ve süreğen bir inflamatuvar katkı şeklinde düşünülmelidir. Bu ayrım önemlidir; çünkü periodontitis tek başına sistemik hastalıkların bütün inflamatuvar yükünü açıklamaz. Daha çok sigara, adipöz doku inflamasyonu, metabolik bozukluklar ve kronik hastalıklarla birlikte toplam inflamatuvar yükün bileşenlerinden biri olabilir. Periodontal tıbbın biyolojik mantığı da bu katkıda bulunan yük kavramı üzerine kuruludur (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

2.2. Mikrobiyal Yayılım, İmmün Yanıt ve Ortak Patojenik Yollar

Periodontal cepler, disbiyotik mikrobiyal toplulukların ve bunlara ait lipopolisakkarit, proteaz ve diğer virülans ürünlerinin konak dokularıyla yakın temas ettiği kronik inflamatuvar alanlardır. Periodontal kaynaklı mikroorganizmaların veya bileşenlerinin dolaşımda ve bazı uzak dokularda gösterilmiş olması, sistemik bağlantılar açısından biyolojik olasılığı destekler. Bununla birlikte modern periodontal tıp, sistemik etkileri yalnız 'bakterinin bir organa ulaşması' modeliyle açıklamaz. Mikrobiyal uyarı ile konak immün yanıtının birlikte değerlendirilmesi daha gerçekçi bir çerçevedir (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Bu çerçevede doğuştan ve adaptif bağışıklık yanıtları arasında kurulan ağ önem taşır. Nötrofil fonksiyonları, monosit-makrofaj aktivasyonu, Th17/Treg dengesi ve inflamatuvar sitokin ağları periodontal dokudaki hastalık aktivitesini belirlerken, benzer immün yollar diyabet, ateroskleroz ve romatoid artrit gibi birçok kronik hastalıkta da rol oynar. Dolayısıyla periodontitis ve sistemik hastalıklar arasındaki ortak biyoloji, çoğu zaman hastalığa özgü tek bir mekanizmadan değil, paylaşılan inflamatuvar ve immün yolaklardan oluşur. Bu durum biyolojik olasılığı güçlendirirken nedensellik yorumunda temkinli olmayı da gerektirir (Hajishengallis & Chavakis, 2021; Loos & Van Dyke, 2020).

2.3. İnflamatuvar Mediyatörler ve Biyobelirteçler

Periodontal inflamasyon sırasında interlökin-1 beta (IL-1β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), interlökin-8 (IL-8), matriks metalloproteinazlar (özellikle MMP-8 ve MMP-9) ve prostaglandinler gibi çok sayıda mediyatör görev alır. Bu moleküllerin bir bölümü periodontal dokuda doku yıkımı ve osteoklast aktivasyonunu düzenlerken, bir bölümü sistemik dolaşımda ölçülebilir. C-reaktif protein (CRP) ise periodontal dokudan doğrudan üretilen bir belirteç olmaktan çok, başta IL-6 olmak üzere proinflamatuvar sinyallere yanıt olarak karaciğerde sentezlenen akut faz proteinidir. Periodontitisli bireylerde CRP düzeylerinin ortalama olarak daha yüksek bulunması ve periodontal tedavi sonrasında düşebilmesi, periodontal inflamasyon ile sistemik inflamatuvar yük arasındaki ilişkiyi destekleyen bulgulardan biridir (Machado ve diğerleri, 2021).

Biyobelirteçler periodontal tıp açısından iki nedenle önemlidir. Birincisi, lokal periodontal inflamasyon ile sistemik biyoloji arasında ölçülebilir bir köprü sağlayabilirler. İkincisi, gelecekte hastaların biyolojik risk profillerinin daha iyi tanımlanmasına katkıda bulunabilirler. Bununla birlikte bir biyobelirtecin iki hastalıkta da yüksek olması, bu hastalıklar arasında nedensel ilişki olduğunu kanıtlamaz. CRP, IL-6 veya NLR gibi göstergeler birçok inflamatuvar durumda değişebildiğinden özgüllükleri sınırlıdır. Bu nedenle biyobelirteçler tek başına tanısal kanıt olarak değil, klinik bulgular ve diğer risk göstergeleriyle birlikte yorumlanmalıdır (Korte & Kinney, 2016; Machado ve diğerleri, 2021).

2.4. Oksidatif Stres ve Osteoimmünoloji

Reaktif oksijen türleri fizyolojik savunma mekanizmalarının bir parçasıdır; ancak üretim ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması oksidatif strese yol açar. Periodontitiste aktive nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler önemli reaktif oksijen kaynaklarıdır. Oksidatif stres; lipid, protein ve DNA hasarına, redoks-duyarlı inflamatuvar yolakların aktivasyonuna ve doku yıkımının sürmesine katkıda bulunabilir. Total antioksidan kapasite, total oksidan durum ve malondialdehit gibi göstergeler bu dengeyi araştırmak amacıyla kullanılmakla birlikte, rutin periodontal tanıda henüz standart biyobelirteçler değildir (Cekici ve diğerleri, 2014; Hajishengallis ve diğerleri, 2020).

Periodontal kemik kaybı aynı zamanda immün sistem ile kemik metabolizması arasındaki yakın ilişkiyi gösteren bir osteoimmünoloji örneğidir. RANK-RANKL-OPG ekseni, inflamatuvar sinyallerin osteoklast farklılaşması ve aktivasyonuna aktarılmasında merkezi rol oynar. Benzer mekanizmaların romatoid artrit gibi inflamatuvar kemik kaybı hastalıklarında da bulunması, periodontal tıpta ortak patobiyolojik yolaklar kavramını destekler. Ancak ortak bir yolak paylaşılması, iki hastalıktan birinin diğerinin doğrudan nedeni olduğu anlamına gelmez (Tsukasaki, 2021).

2.5. Ortak Risk Faktörleri ve Sistemik Bağlam

Periodontal tıbbın biyolojik modelinde hastalıklar arasındaki ilişkiyi yalnız inflamasyon üzerinden okumak yeterli değildir. Sigara kullanımı, yaş, obezite, düşük fiziksel aktivite, beslenme örüntüleri, sosyoekonomik koşullar ve sağlık hizmetine erişim gibi faktörler hem periodontal hem sistemik hastalıkları etkileyebilir. Bu ortak belirleyiciler, gözlenen epidemiyolojik ilişkilerin bir bölümünü açıklayabilir; aynı zamanda gerçek biyolojik etkileşimlerin büyüklüğünü de değiştirebilir. Bu nedenle periodontal tıp, tek bir neden aramak yerine ortak risk faktörleri ile hastalığa özgü mekanizmaların birlikte değerlendirildiği çok katmanlı bir model gerektirir (Linden ve diğerleri, 2013; Loos & Van Dyke, 2020).

Tablo 1. Periodontal tıpta sistemik bağlantıları açıklayan temel biyolojik yollar

Biyolojik yol	Periodontal kaynak	Olası sistemik karşılık
Bakteriyemi ve mikrobiyal ürünler	Ülseratif cep epiteli, disbiyotik biyofilm	Doğuştan immün aktivasyon, endotel ve uzak doku etkileşimi
Sistemik inflamatuvar yük	IL-1β, IL-6, TNF-α, kemokinler	Akut faz yanıtı, CRP artışı, lökosit aktivasyonu
Oksidatif stres	Artmış ROS üretimi ve antioksidan dengesizliği	Redoks-duyarlı inflamasyon ve doku hasarı
Osteoimmünolojik yollar	RANKL/OPG dengesinin rezorpsiyon lehine değişmesi	İnflamatuvar kemik kaybıyla ortak mekanizmalar
Ortak risk faktörleri	Sigara, yaş, obezite, davranışsal ve sosyal faktörler	Hem periodontal hem sistemik hastalık riskinin artması

Kaynak: Beck ve diğerleri (2019); Hajishengallis ve Chavakis (2021).

3. PERIODONTİTİS VE SİSTEMİK HASTALIKLAR

Periodontitis ile çok sayıda sistemik hastalık arasında ilişki bildirilmiş olmakla birlikte kanıtın gücü her hastalık için aynı değildir. Bu nedenle sistemik hastalıklar, periodontal tıp çerçevesinde aynı düzeyde kesinlik taşıyan bir liste olarak sunulmamalıdır. Diabetes mellitus ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için epidemiyolojik ve mekanistik kanıtlar daha geniştir; bazı diğer hastalıklarda ise kanıtlar ağırlıklı olarak gözlemsel çalışmalara dayanır. Aşağıdaki bölümlerde amaç, her hastalık için ayrıntılı literatür dökümü yapmak değil, periodontal tıp açısından klinik olarak anlamlı ilişkiyi ve bu ilişkinin biyolojik temelini özetlemektir (Beck ve diğerleri, 2019; Herrera ve diğerleri, 2023).

3.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, periodontal tıp alanında çift yönlü ilişki kavramının en iyi örneklerinden biridir. Özellikle yetersiz glisemik kontrol, periodontitisin görülme

sıklığı ve şiddetiyle ilişkilidir. Kronik hiperglisemi; ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ve bunların reseptörleri (RAGE), oksidatif stres, sitokin üretimi, nötrofil fonksiyonları ve doku onarımı üzerinden periodontal inflamatuvar yanıtı değiştirebilir. Böylece aynı mikrobiyal uyarı, metabolik olarak sağlıklı bireye göre daha yıkıcı bir periodontal yanıtla sonuçlanabilir (Sanz ve diğerleri, 2018).

İlişkinin diğer yönünde periodontitis, sistemik inflamatuvar yükü artırarak insülin sinyalizasyonu ve glisemik kontrol üzerinde olumsuz bir katkı oluşturabilir. Bu biyolojik çerçeve, periodontitisli diyabet hastalarında periodontal tedavinin yalnız oral sağlık açısından değil, metabolik kontrol açısından da araştırılmasına yol açmıştır. Cochrane derlemesi, periodontal tedavinin tip 2 diyabetli bireylerde HbA1c düzeyinde birkaç aylık dönemde klinik olarak anlamlı olabilecek mütevazı bir azalma sağlayabildiğini göstermiştir; ancak etkinin büyüklüğü ve sürekliliği çalışmalara göre değişmektedir (Simpson ve diğerleri, 2022).

Klinik açıdan çıkarım nettir: diyabetli bireylerde periodontal durum düzenli olarak değerlendirilmeli, periodontitis varsa tedavi edilmeli ve glisemik kontrol periodontal risk değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır. Buna karşılık periodontal tedavi, diyabetin tıbbi tedavisinin alternatifi değildir. Periodontist ile hastayı izleyen hekim arasındaki iletişim özellikle yetersiz glisemik kontrol, komplikasyonlar veya cerrahi periodontal işlemler söz konusu olduğunda önem kazanır (Herrera ve diğerleri, 2023).

3.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Periodontitis ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki periodontal tıbbın en yoğun araştırılan alanlarından biridir. Gözlemsel çalışmalar, periodontitisin koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diğer aterosklerotik sonuçlarla bağımsız ilişki gösterebildiğini bildirmiştir. Bu ilişki sigara, yaş, diyabet ve sosyoekonomik özellikler gibi ortak risk faktörleriyle kısmen açıklanabilse de, periodontal inflamasyonun vasküler biyoloji üzerinde ek bir etkisi olabileceğine ilişkin mekanistik kanıtlar bulunmaktadır (Sanz ve diğerleri, 2020).

Olası mekanizmalar arasında tekrarlayan bakteriyemi, mikrobiyal ürünlerin dolaşıma ulaşması, sistemik sitokin ve akut faz yanıtının artması, monosit aktivasyonu ve endotel fonksiyonunun etkilenmesi yer alır. Aterosklerozun kendisi de kronik inflamatuvar bir süreç olduğundan, periodontal inflamasyonun mevcut vasküler inflamatuvar ortamı güçlendirebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte bu biyolojik olasılık, periodontitisin miyokard enfarktüsü veya inmenin doğrudan nedeni olduğu anlamına gelmez.

Periodontal tedavi sonrasında CRP ve endotel fonksiyonu gibi bazı ara kardiyovasküler göstergelerde iyileşmeler bildirilmiştir. Ancak periodontal tedavinin miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler mortalite gibi sert

klinik sonlanımları azalttığını göstermek için yeterli randomize kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde periodontitisin tanı ve tedavisi önerilirken, periodontal tedavi kardiyovasküler olayları önleyen bir tedavi olarak sunulmamalıdır (Sanz ve diğerleri, 2020; Herrera ve diğerleri, 2023).

3.3. Solunum Sistemi Hastalıkları

Periodontal sağlık ile solunum sistemi arasındaki ilişki, ağız boşluğu ile alt solunum yolları arasındaki anatomik ve mikrobiyolojik süreklilik nedeniyle özgün bir konuma sahiptir. Periodontal cepler ve dental biyofilm, özellikle savunma mekanizmaları zayıflamış bireylerde solunum yolu patojenleri için rezervuar görevi görebilir; aspirasyon ve inflamatuvar mediyatörler üzerinden alt solunum yollarını etkileyebilir. Bunun yanında periodontitis ve kronik solunum hastalıkları sigara, yaş, sosyoekonomik koşullar ve sistemik inflamasyon gibi ortak belirleyicileri paylaşır (Molina ve diğerleri, 2023).

Güncel kanıtlar periodontitis ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) arasında bağımsız bir ilişki bulunduğunu desteklemektedir. Astım ve obstrüktif uyku apnesi gibi diğer solunum durumlarında da ilişkiler bildirilmiş olmakla birlikte, bu alanlarda kanıt daha heterojendir. Solunum hastalıklarında kullanılan inhaler ilaçlar, ağız kuruluğu, ağızdan solunum, hastalık şiddeti ve sigara öyküsü periodontal durumu etkileyebileceğinden ilişkinin yorumlanmasında dikkate alınmalıdır (Molina ve diğerleri, 2023; Herrera ve diğerleri, 2023).

Özellikle yaşlı, frajil veya bakım bağımlı bireylerde oral bakım ile pnömoni arasındaki ilişki periodontal tıp açısından önemlidir. Bununla birlikte güncel Cochrane değerlendirmesi, profesyonel oral bakımın huzurevi kaynaklı pnömoni insidansını azalttığına ilişkin kanıtın düşük kesinlikte ve sonuçların belirsiz olduğunu; pnömoniye bağlı mortalitede ise olası bir azalma bulunabileceğini göstermektedir (Cao ve diğerleri, 2022). Ayrıca profesyonel oral bakım ile aktif periodontitis tedavisi aynı müdahale değildir. Bu nedenle oral bakım çalışmalarının sonuçları periodontal tedavinin pulmoner sonlanımları iyileştirdiği biçiminde genellenmemelidir (Molina ve diğerleri, 2023).

3.4. Olumsuz Gebelik Sonuçları

Gebelik sırasında gelişen fizyolojik hormonal ve immün değişiklikler gingival inflamatuvar yanıtı etkileyebilir. Periodontitis ile preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve preeklampsi gibi olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki uzun süredir araştırılmaktadır. Gözlemsel çalışmaların önemli bir bölümü ilişki bildirse de, sonuçlar periodontal hastalık tanımlarındaki farklılıklar, obstetrik risk faktörleri ve popülasyon özellikleri nedeniyle heterojendir (Sanz & Kornman, 2013; Machado ve diğerleri, 2023).

Biyolojik açıdan iki ana yol öne çıkmaktadır: periodontal mikroorganizmaların veya ürünlerinin hematojen yayılımı ve periodontal

inflamasyonun sistemik inflamatuvar yanıt üzerinden fetoplasental birimi etkilemesi. Bu mekanizmalar biyolojik olasılık sağlar; ancak gözlemsel ilişkiyi tek başına nedenselliğe dönüştürmez. Nitekim gebelik sırasında uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontal sağlığı iyileştirdiği ve genel olarak güvenli olduğu gösterilmiş olsa da, yüksek kaliteli müdahale çalışmalarında preterm doğum veya düşük doğum ağırlığını tutarlı biçimde azalttığı gösterilememiştir (Polyzos ve diğerleri, 2010; Schwendicke ve diğerleri, 2015).

Bu nedenle gebelikte periodontal bakımın gerekçesi öncelikle annenin oral sağlığını korumaktır. Gebelik, gerekli periodontal tedavinin ertelenmesini gerektiren bir durum olarak görülmemeli; ancak periodontal tedavi olumsuz gebelik sonuçlarını önleyen obstetrik bir müdahale olarak sunulmamalıdır. Gebelik planlayan bireylerde periodontal sağlığın önceden değerlendirilmesi ise koruyucu ağız sağlığı yaklaşımı açısından rasyoneldir (Sanz & Kornman, 2013; Schwendicke ve diğerleri, 2015).

3.5. Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) ve periodontitis, farklı anatomik bölgeleri etkileseler de kronik inflamasyon, immün disregülasyon ve inflamatuvar kemik kaybı gibi ortak özellikler taşır. Meta-analitik veriler iki hastalığın beklenenden daha sık birlikte görülebildiğini desteklemektedir; ancak ortak risk faktörleri ve kullanılan antromatizmal tedaviler ilişkinin yorumlanmasını güçleştirir (Hussain ve diğerleri, 2020).

RA-periodontitis ilişkisinin bilimsel açıdan en dikkat çekici yönü sitrülinasyon ve anti-sitrüline protein antikorları (ACPA) etrafında gelişen mekanistik hipotezlerdir. Kronik periodontal inflamasyon sırasında konak PAD enzimlerinin aktivasyonu lokal sitrülinasyonu artırabilir. Ayrıca Porphyromonas gingivalis'in bakteriyel peptidilarginin deiminaz (PPAD) üretmesi ve Aggregatibacter actinomycetemcomitans'ın lökotoksin A aracılığıyla nötrofillerde hipersitrülinasyonu tetikleyebilmesi, periodontal ortam ile RA otoimmünitesi arasında özgün biyolojik bağlantılar önermiştir. Bununla birlikte bu mekanizmalar, periodontitisin RA'yı doğrudan başlattığını kanıtlamaz (de Molon ve diğerleri, 2019; González-Febles & Sanz, 2021).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında DAS28 ve bazı inflamatuvar göstergelerde kısa dönemli iyileşmeler bildirilmiştir. Ancak çalışmaların örneklem büyüklükleri, takip süreleri ve RA ilaç tedavileri açısından heterojen olması, sistemik etkinin kesinliğini sınırlar (Sun ve diğerleri, 2021). Bu nedenle RA'lı bireylerde periodontitis standart endikasyonlarla tedavi edilmeli; olası romatolojik yararlar periodontal tedavinin temel amacı değil, araştırılmaya devam eden tamamlayıcı etkiler olarak görülmelidir.

3.6. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), kronik inflamasyon, oksidatif stres, immün fonksiyon değişiklikleri ve çoklu komorbiditelerle seyreden sistemik bir durumdur. Periodontitis ile KBH arasında çift yönlü olabilecek bir ilişki öne sürülmüştür. Böbrek fonksiyon bozukluğu; üremik ortam, ilaçlar, tükürük değişiklikleri ve bağışıklık yanıtındaki farklılıklar üzerinden periodontal sağlığı etkileyebilirken, periodontal inflamasyon toplam sistemik inflamatuvar yüke katkıda bulunabilir (Serni ve diğerleri, 2023).

Gözlemsel veriler periodontitis ile böbrek fonksiyon göstergeleri ve KBH varlığı arasında ilişki bildirse de, bu alanda diyabet, hipertansiyon, yaş ve sigara gibi güçlü ortak karıştırıcılar bulunmaktadır. Periodontal tedavinin renal sonlanımları iyileştirdiğini gösterecek kanıt sınırlıdır. Bu nedenle KBH-periodontitis ilişkisi, biyolojik olarak anlamlı ve klinik farkındalık gerektiren; ancak nedensellik ve tedavi etkileri açısından daha güçlü çalışmalara ihtiyaç duyulan bir alan olarak değerlendirilmelidir (Serni ve diğerleri, 2023).

3.7. Obezite ve Metabolik Sendrom

Obezite ve metabolik sendrom, periodontal tıpta ortak risk faktörleri ve sistemik düşük dereceli inflamasyon kavramlarını bir araya getiren önemli örneklerdir. Adipöz doku yalnız enerji depolayan bir yapı değil; adipokinler ve inflamatuvar mediyatörler üreten metabolik olarak aktif bir organdır. Özellikle visseral yağlanma, insülin direnci ve kronik inflamatuvar durum periodontal dokuların inflamatuvar yanıtını etkileyebilir. Buna karşılık periodontitis de toplam inflamatuvar yüke katkıda bulunabilir (Campos ve diğerleri, 2022).

Meta-analitik veriler metabolik sendromun bileşenleri ile periodontitis arasında ilişki bulunduğunu desteklemekle birlikte, ilişkinin büyüklüğü kullanılan metabolik ve periodontal tanı ölçütlerine göre değişmektedir (Campos ve diğerleri, 2022). Kilo yönetimi, fiziksel aktivite ve sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı yaklaşımları hem genel sağlık hem periodontal sağlık açısından ortak yarar potansiyeli taşır. Bu nedenle periodontal tıp açısından obezite ve metabolik bozukluklar, periodontal risk profilinin ve bireyselleştirilmiş koruyucu yaklaşımın parçası olarak değerlendirilmelidir.

3.8. Nörodejeneratif Hastalıklar

Periodontitis ile bilişsel gerileme ve Alzheimer hastalığı arasındaki olası ilişki son yıllarda artan ilgi görmektedir. Kronik sistemik inflamasyon, mikrobiyal ürünlerin dolaşıma geçişi, nöroinflamasyon ve vasküler risk faktörleri olası bağlantı yolları olarak tartışılmaktadır. Gözlemsel çalışmalar periodontitis ile demans veya bilişsel bozukluk arasında ilişki bildirse de ters nedensellik önemli bir sorundur: bilişsel gerileme oral hijyenin bozulmasına, dental bakımın azalmasına ve periodontal hastalığın ilerlemesine yol açabilir (Asher ve diğerleri, 2022).

Bu nedenle nörodejeneratif hastalıklar periodontal tıbbın gelişmekte olan alanlarından biri olarak görülmelidir. Mevcut gözlemsel kanıtlar periodontal tedavinin demansı önlediğini veya nörodejeneratif hastalığın seyrini değiştirdiğini göstermemektedir. Bununla birlikte bilişsel bozukluğu olan bireylerde oral hijyen desteği, bakım veren eğitimi ve düzenli periodontal takip; ağrı, enfeksiyon, diş kaybı ve beslenme sorunlarının önlenmesi açısından doğrudan klinik değere sahiptir (Asher ve diğerleri, 2022).

Tablo 2. Periodontitis-sistemik hastalık ilişkilerinin periodontal tıp açısından kısa yorumu

Durum	İlişkinin ana çerçevesi	Tedavi kanıtının yorumu	Klinik mesaj
Diabetes mellitus	Güçlü çift yönlü biyolojik ve klinik ilişki	HbA1c'de mütevazı kısa dönem iyileşme	Periodontal değerlendirme diyabet bakımına entegre edilmelidir
Kardiyovasküler hastalık	Bağımsız epidemiyolojik ilişki ve biyolojik olasılık	Ara göstergelerde iyileşme; sert sonlanım kanıtı yetersiz	Periodontitis tedavi edilmeli, KV olay önleme iddiası yapılmamalıdır
Solunum hastalıkları	KOAH için daha güçlü; diğer durumlarda değişken kanıt	Oral bakım yararlı olabilir; periodontal tedavi verisi sınırlı	Oral hijyen ve periodontal bakım özellikle riskli bireylerde önemlidir
Gebelik sonuçları	Gözlemsel ilişki; heterojen kanıt	Periodontal sağlık düzelir; obstetrik sonlanım yararı tutarsız	Gebelikte gerekli periodontal bakım güvenle planlanmalıdır
Romatoid artrit	Ortak inflamasyon + sitrülinasyon/ACPA hipotezi	Kısa dönem RA aktivitesinde olası ek yarar	Periodontal tedavi RA tedavisinin alternatifi değildir
KBH / obezite / nörodejenerasyon	Biyolojik olasılık ve gözlemsel birliktelikler	Sistemik sonlanımlar için kanıt sınırlı	Risk faktörleri ve bakım gereksinimleri bireyselleştirilmelidir

Kaynak: Sanz ve diğerleri (2018, 2020); Herrera ve diğerleri (2023); Molina ve diğerleri (2023); Hussain ve diğerleri (2020).

4. PERIODONTAL TEDAVİNİN SİSTEMİK ETKİLERİ

4.1. Lokal İnflamasyonun Kontrolünden Sistemik Yanıta

Periodontal tedavinin temel amacı periodontal inflamasyonu kontrol altına almak, hastalık progresyonunu durdurmak, fonksiyonel dentisyonu korumak ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmektir. Periodontal tıp açısından ek soru, lokal inflamasyonun azaltılmasının sistemik biyolojik göstergelerde veya sistemik hastalıkların klinik seyrinde ölçülebilir bir değişiklik oluşturup oluşturmadığıdır. Bu soru önemlidir; ancak periodontal tedavinin değerini sistemik bir yararın

gösterilmesine bağlamak doğru değildir. Periodontitis kendi başına tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında kısa dönemde geçici bir sistemik inflamatuvar yanıt oluşabilse de, iyileşme döneminde periodontal inflamatuvar yük azalır. Meta-analizlerde CRP gibi sistemik inflamasyon göstergelerinde düşüş bildirilmesi, lokal periodontal tedavinin dolaşımdaki inflamatuvar profile yansıyabileceğini desteklemektedir. Benzer biçimde diyabette HbA1c, kardiyovasküler alanda bazı vasküler ve inflamatuvar ara göstergeler ve RA'da DAS28 gibi hastalığa özgü veya hastalıkla ilişkili ölçümlerde iyileşmeler rapor edilmiştir (Machado ve diğerleri, 2021; Sanz ve diğerleri, 2020; Simpson ve diğerleri, 2022; Sun ve diğerleri, 2021).

4.2. Biyolojik Etki ile Klinik Sonlanım Arasındaki Fark

Periodontal tıp literatüründe en önemli yorum hatalarından biri, bir biyobelirteçteki değişimin doğrudan klinik hastalık sonucuna eşit kabul edilmesidir. Örneğin CRP'nin azalması sistemik inflamatuvar yükte bir değişimi gösterebilir; ancak tek başına miyokard enfarktüsü veya inme riskinin azaldığını kanıtlamaz. Benzer şekilde HbA1c'deki mütevazı azalma metabolik açıdan anlamlı olabilir, fakat diyabetin tıbbi tedavisinin yerine geçmez. RA'da DAS28 değişimi veya gebelikte periodontal inflamasyonun azalması da aynı biçimde hastalığa özgü sert klinik sonlanımların değiştiğini otomatik olarak göstermez.

Bu ayrım, periodontal tedavinin sistemik etkilerini küçümsemek için değil, kanıtın doğru düzeyde ifade edilmesi için gereklidir. Periodontal tedavinin sistemik biyoloji üzerinde ölçülebilir etkiler oluşturabilmesi periodontal tıp kavramını destekler. Buna karşılık sistemik hastalıkların morbidite veya mortalitesini değiştirdiğini söylemek için yeterli süre, örneklem büyüklüğü ve uygun klinik sonlanımlara sahip randomize çalışmalar gerekir. Güncel kanıtlar bu düzeye bütün hastalıklar için ulaşmış değildir.

4.3. Tedavinin Sistemik Anlamının Klinik Yorumu

Klinisyen açısından en dengeli yaklaşım, periodontal tedavinin öncelikle periodontal endikasyonlarla uygulanması ve olası sistemik yararların hastaya kanıt düzeyine uygun biçimde aktarılmasıdır. Diyabetli hastada glisemik kontrol üzerinde ek yarar olasılığı, kardiyovasküler hastada inflamatuvar yükün azaltılması veya RA'da hastalık aktivitesindeki olası kısa dönem değişimler değerli olabilir; ancak bunlar tıbbi tedavinin yerine geçen etkiler değildir. Bu yaklaşım hem periodontal tedavinin önemini korur hem de periodontal tıbbın nedensellik sınırlarını aşan iddialardan uzak durmasını sağlar (Sanz ve diğerleri, 2020; Simpson ve diğerleri, 2022; Sun ve diğerleri, 2021).

5. PERIODONTAL TIPTA KLİNİK VE KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ YAKLAŞIM

5.1. Sistemik Anamnez ve Bireysel Risk Profili

Periodontal tıbbın klinik pratiğe en doğrudan katkısı, periodontal hastanın sistemik ve davranışsal bağlamıyla birlikte değerlendirilmesidir. Yaş, sigara kullanımı ve paket-yıl, glisemik durum, vücut ağırlığı, kardiyovasküler risk, kullanılan ilaçlar, solunum hastalıkları, immünmodülatör tedaviler ve sosyal-davranışsal faktörler periodontal prognozu ve tedavi planını etkileyebilir. Bu nedenle ayrıntılı tıbbi anamnez yalnız işlem güvenliği için değil, periodontal riskin anlaşılması için de gereklidir (Herrera ve diğerleri, 2023; Tonetti ve diğerleri, 2018).

2017 periodontitis sınıflamasında evreleme hastalığın şiddeti ve tedavi karmaşıklığını, derecelendirme ise progresyon hızı ve risk profilini değerlendirmeye yönelmiştir. Sigara ve diyabetin derece modifiye edicileri olarak sisteme dahil edilmesi, periodontal tıp yaklaşımının sınıflama düzeyindeki somut yansımalarından biridir (Tonetti ve diğerleri, 2018). Bu yapı, periodontal hastalığın yalnız mevcut doku kaybıyla değil, bireyin gelecekteki hastalık davranışını etkileyebilecek özellikleriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgular.

5.2. Biyobelirteçler: Araştırmadan Kliniğe

Geleneksel periodontal tanı; sondalama cep derinliği, klinik ataşman düzeyi, sondalamada kanama ve radyografik kemik kaybı gibi geçmiş ve mevcut doku hasarını gösteren klinik ölçümlere dayanır. Biyobelirteç araştırmalarının temel hedefi ise hastalık aktivitesini, gelecekteki progresyon riskini veya tedavi yanıtını daha erken ve biyolojik olarak daha özgül biçimde değerlendirebilmektir. Gingival oluk sıvısı ve tükürük, periodontal dokulara yakınlığı ve minimal invaziv örnekleme olanağı nedeniyle bu amaçla özellikle ilgi çekmektedir (Korte & Kinney, 2016).

MMP-8, IL-1β, IL-6, TNF-α, CRP ve çeşitli mikrobiyal veya metabolik göstergeler periodontal araştırmalarda yoğun biçimde incelenmiştir. Bununla birlikte tek bir biyobelirtecin farklı popülasyonlarda yeterli duyarlılık, özgüllük ve öngörü gücüyle rutin periodontal tanının yerini aldığı söylenemez. Biyobelirteç düzeyleri örnekleme yöntemi, sigara, sistemik hastalık, ilaç kullanımı ve laboratuvar yöntemlerinden etkilenebilir. Bu nedenle biyobelirteçlerin klinik kullanımı, konvansiyonel periodontal değerlendirmeyi tamamlayabilecek bir araştırma alanı olarak görülmeli; rutin kullanım için standardizasyon ve prospektif doğrulama gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır (Korte & Kinney, 2016; Loos & Feres, 2025).

5.3. Kişiselleştirilmiş ve Hassas Periodontoloji

Kişiselleştirilmiş tıp, hastalık yönetimini ortalama hasta üzerinden değil, bireyin biyolojik, çevresel ve davranışsal özellikleri üzerinden şekillendirmeyi amaçlar. Hassas (precision) periodontoloji de benzer biçimde klinik fenotipin ötesine geçerek genetik yatkınlık, sistemik hastalıklar, yaşam tarzı, inflamatuvar profil ve tedavi yanıtı gibi çoklu veri katmanlarını bir araya getirmeyi hedefler. Bu yaklaşım, aynı klinik periodontitis tanısına sahip iki bireyin hastalık progresyonu ve tedavi gereksinimlerinin aynı olmayabileceği gerçeğine dayanır (Knight & Thomson, 2018; Loos & Feres, 2025).

Kişiselleştirilmiş periodontal bakım bugün bütünüyle genomik veya omik testlere dayanan bir uygulama değildir. Klinik pratikte kişiselleştirme; sigara bırakma desteği, glisemik kontrolün dikkate alınması, hastanın plak kontrol kapasitesine göre eğitim verilmesi, destekleyici periodontal tedavi aralıklarının risk düzeyine göre belirlenmesi ve sistemik durumla uyumlu tedavi planlanması gibi temel adımlarla başlar. Gelişen biyobelirteçler, omik yaklaşımlar ve dijital karar destek sistemleri bu yaklaşımı gelecekte daha ayrıntılı hale getirebilir; ancak mevcut teknolojilerin klinik geçerliliği ile araştırma potansiyeli birbirinden ayrılmalıdır (Knight & Thomson, 2018; Loos & Feres, 2025).

5.4. Disiplinlerarası Yaklaşım

Periodontal tıp, diş hekimi ile hekim arasındaki iletişimi yalnız konsültasyon gerektiren cerrahi işlemlerle sınırlamaz. Periodontitis ve diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı solunum hastalıkları arasındaki kanıtlar; diş hekimliği ve birinci basamak sağlık hizmetlerinin ortak risk faktörleri, erken farkındalık ve hasta eğitimi açısından birbirini tamamlayabileceğini göstermektedir. EFP ve WONCA Europe ortak konsensusu, periodontitisin kronik bulaşıcı olmayan hastalıklar çerçevesinde ele alınmasını ve oral sağlık profesyonelleri ile aile hekimleri arasındaki iş birliğinin güçlendirilmesini önermektedir (Herrera ve diğerleri, 2023).

Bu iş birliğinin sınırları da açık olmalıdır. Diş hekimi sistemik hastalık tanısı koymak yerine risk işaretlerini fark ederek uygun yönlendirmeyi yapmalı; hekim ise periodontal hastalığın genel sağlıkla ilişkisini dikkate alarak gerekli dental değerlendirmeyi teşvik etmelidir. Böylece periodontal tıp, uzmanlık sınırlarını belirsizleştiren değil, farklı disiplinlerin birbirini tamamladığı bir bakım modeli oluşturur.

Tablo 3. Periodontal tıpta klinik kararın katmanları

Katman	Değerlendirilen unsur	Klinik karşılığı
Periodontal fenotip	PPD, CAL, BOP, kemik kaybı, diş kaybı	Evre, tedavi gereksinimi ve prognoz
Sistemik profil	Diyabet, KV risk, solunum/romatolojik hastalık, ilaçlar	Risk modifikasyonu ve tedavi güvenliği
Davranışsal/çevresel profil	Sigara, oral hijyen, beslenme, bakım uyumu	Koruyucu strateji ve destekleyici bakım sıklığı
Biyolojik profil	Araştırma düzeyinde inflamatuvar, mikrobiyal ve omik göstergeler	Gelecekte daha hassas risk ve yanıt sınıflaması
Disiplinlerarası iletişim	Hekim-diş hekimi bilgi paylaşımı ve yönlendirme	Bütüncül kronik hastalık yönetimi

Kaynak: Tonetti ve diğerleri (2018); Herrera ve diğerleri (2023); Knight ve Thomson (2018); Loos ve Feres (2025).

6. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Periodontal tıp, periodontitis ile sistemik hastalıklar arasında bağlantılar sıralayan bir alan olmanın ötesinde, periodontal hastalığı bireyin genel sağlık durumu içinde değerlendiren bir düşünme biçimidir. Bu yaklaşımın merkezinde kronik periodontal inflamasyonun sistemik inflamatuvar yüke katkısı, mikrobiyal ve immün etkileşimler, ortak risk faktörleri ve bazı hastalıklarda çift yönlü biyolojik ilişkiler yer alır. Bununla birlikte kanıtın gücü bütün sistemik hastalıklar için aynı değildir ve epidemiyolojik birliktelik nedensellikle eş anlamlı değildir.

Güncel kanıtlar diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı solunum hastalıkları başta olmak üzere periodontal ve sistemik sağlık arasındaki ilişkinin klinik olarak göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Periodontal tedavinin sistemik inflamatuvar belirteçler ve bazı hastalığa özgü ara sonuçlar üzerinde olumlu etkileri bulunabilse de, bu etkilerin sistemik hastalıkların tıbbi tedavisinin yerine geçtiği veya bütün sert klinik sonlanımları değiştirdiği ileri sürülemez. Periodontal tedavinin temel gerekçesi periodontal sağlığın korunmasıdır; sistemik yararlar kanıt düzeyine göre ek kazanımlar olarak değerlendirilmelidir.

Periodontal tıbbın geleceği, klinik periodontal ölçümlerin sistemik risk profili, biyobelirteçler, omik veriler ve dijital karar destek araçlarıyla daha anlamlı biçimde bütünleştirilmesine bağlıdır. Ancak teknolojik yeniliklerin klinik uygulamaya geçebilmesi için biyobelirteçlerin standardizasyonu, farklı popülasyonlarda doğrulanması, maliyet-etkinliğinin gösterilmesi ve gerçek hasta sonuçlarını iyileştirdiğinin kanıtlanması gerekir. Bu nedenle geleceğin hassas periodontolojisi, yalnız daha fazla veri üretmekten çok, doğru veriyi doğru klinik soruya bağlayabilen modeller geliştirmelidir (Loos & Feres, 2025).

Sonuç olarak periodontal tıp, oral ve sistemik sağlığı birbirinden bağımsız alanlar olarak görmek yerine ortak biyolojik ve davranışsal belirleyiciler içinde değerlendiren bütüncül bir çerçeve sunmaktadır. Bu çerçevenin klinik değeri; nedenselliği abartmadan riskleri tanımak, periodontal hastalığı etkin biçimde tedavi etmek, hastayı bireysel özellikleriyle değerlendirmek ve gerektiğinde tıp-diş hekimliği iş birliğini güçlendirmektir. Periodontal tıbbın olgunlaşması, bilimsel ihtiyat ile klinik bütüncüllük arasındaki bu dengenin korunmasına bağlıdır.

KAYNAKLAR

Asher, S., Stephen, R., Mäntylä, P., Suominen, A. L., Solomon, A., & Suominen, M. H. (2022). Periodontal health, cognitive decline, and dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American Geriatrics Society*, *70*(9), 2695–2709. doi:10.1111/jgs.17978

Beck, J. D., Papapanou, P. N., Philips, K. H., & Offenbacher, S. (2019). Periodontal medicine: 100 years of progress. *Journal of Dental Research*, *98*(10), 1053–1062. doi:10.1177/0022034519846113

Campos, J. R., Martins, C. C., Faria, S. F. S., Carvalho, A. P., Pereira, A. G., Costa, F. O., & Cota, L. O. M. (2022). Association between components of metabolic syndrome and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, *26*(9), 5557–5574. doi:10.1007/s00784-022-04583-x

Cao, Y., Liu, C., Lin, J., Ng, L., Needleman, I., Walsh, T., & Li, C. (2022). Oral care measures for preventing nursing home-acquired pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *11*, CD012416. doi:10.1002/14651858.CD012416.pub3

Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, *64*(1), 57–80. doi:10.1111/prd.12002

de Molon, R. S., Rossa, C., Jr., Thurlings, R. M., Cirelli, J. A., & Koenders, M. I. (2019). Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: Current evidence and potential biological interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(18), 4541. doi:10.3390/ijms20184541

González-Febles, J., & Sanz, M. (2021). Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? *Periodontology 2000*, *87*(1), 181–203. doi:10.1111/prd.12385

Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology*, *21*(7), 426–440. doi:10.1038/s41577-020-00488-6

Hajishengallis, G., Chavakis, T., & Lambris, J. D. (2020). Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontology 2000*, *84*(1), 14–34. doi:10.1111/prd.12331

Herrera, D., Sanz, M., Shapira, L., Brotons, C., Chapple, I., Frese, T., … Vinker, S. (2023). Association between periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes and respiratory diseases: Consensus report of the Joint Workshop by the European Federation of Periodontology (EFP) and the European arm of the World Organization of Family Doctors (WONCA Europe). *Journal of Clinical Periodontology*, *50*(6), 819–841. doi:10.1111/jcpe.13807

Hussain, S. B., Botelho, J., Machado, V., Zehra, S. A., Mendes, J. J., Ciurtin, C., … D'Aiuto, F. (2020). Is there a bidirectional association between rheumatoid arthritis and periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *50*(3), 414–422. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.01.009

Knight, E. T., & Thomson, W. M. (2018). A public health perspective on personalized periodontics. *Periodontology 2000*, *78*(1), 195–200. doi:10.1111/prd.12228

Korte, D. L., & Kinney, J. (2016). Personalized medicine: An update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, *70*(1), 26–37. doi:10.1111/prd.12103

Linden, G. J., Lyons, A., & Scannapieco, F. A. (2013). Periodontal systemic associations: Review of the evidence. *Journal of Clinical Periodontology*, *40*(Suppl. 14), S8–S19. doi:10.1111/jcpe.12064

Loos, B. G., & Feres, M. (2025). Periodontal medicine: The past, the present, the future. *Journal of Periodontal Research*, *60*(10), 943–946. doi:10.1111/jre.70052

Loos, B. G., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000*, *83*(1), 26–39. doi:10.1111/prd.12297

Machado, V., Botelho, J., Escalda, C., Hussain, S. B., Luthra, S., Mascarenhas, P., … D'Aiuto, F. (2021). Serum C-reactive protein and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, *12*, 706432. doi:10.3389/fimmu.2021.706432

Machado, V., Ferreira, M., Lopes, L., Mendes, J. J., & Botelho, J. (2023). Adverse pregnancy outcomes and maternal periodontal disease: An overview on meta-analytic and methodological quality. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(11), 3635. doi:10.3390/jcm12113635

Molina, A., Huck, O., Herrera, D., & Montero, E. (2023). The association between respiratory diseases and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, *50*(6), 842–887. doi:10.1111/jcpe.13767

Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., … Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*(Suppl. 20), S162–S170. doi:10.1111/jcpe.12946

Polyzos, N. P., Polyzos, I. P., Zavos, A., Valachis, A., Mauri, D., Papanikolaou, E. G., … Messinis, I. E. (2010). Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *341*, c7017. doi:10.1136/bmj.c7017

Sanz, M., Ceriello, A., Buysschaert, M., Chapple, I., Demmer, R. T., Graziani, F., … Vegh, D. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*(2), 138–149. doi:10.1111/jcpe.12808

Sanz, M., Del Castillo, A. M., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D'Aiuto, F., Bouchard, P., … Wimmer, G. (2020). Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of Clinical Periodontology*, *47*(3), 268–288. doi:10.1111/jcpe.13189

Sanz, M., & Kornman, K. (2013). Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, *40*(Suppl. 14), S164–S169. doi:10.1111/jcpe.12083

Schwendicke, F., Karimbux, N., Allareddy, V., & Gluud, C. (2015). Periodontal treatment for preventing adverse pregnancy outcomes: A meta- and trial sequential analysis. *PLoS ONE*, *10*(6), e0129060. doi:10.1371/journal.pone.0129060

Serni, L., Caroti, L., Barbato, L., Nieri, M., Serni, S., Cirami, C. L., & Cairo, F. (2023). Association between chronic kidney disease and periodontitis: A systematic review and metanalysis. *Oral Diseases*, *29*(1), 40–50. doi:10.1111/odi.14062

Simpson, T. C., Clarkson, J. E., Worthington, H. V., MacDonald, L., Weldon, J. C., Needleman, I., … Twigg, J. (2022). Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *4*, CD004714. doi:10.1002/14651858.CD004714.pub4

Sun, J., Zheng, Y., Bian, X., Ge, H., Wang, J., & Zhang, Z. (2021). Non-surgical periodontal treatment improves rheumatoid arthritis disease activity: A meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, *25*(8), 4975–4985. doi:10.1007/s00784-021-03807-w

Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*(Suppl. 20), S149–S161. doi:10.1111/jcpe.12945

Tsukasaki, M. (2021). RANKL and osteoimmunology in periodontitis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, *39*(1), 82–90. doi:10.1007/s00774-020-01165-3

BÖLÜM 39

Hemşirelik Eğitiminde Sanal Gerçeklik Uygulamalarının Yeri ve Önemi

Sezer Avcı[1]

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Afşin Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Kahramanmaraş / Türkiye, ORCID NO: 0000-0003-3575-4585

GİRİŞ

Teknolojide yaşanan gelişmeler sağlık alanında insan hayatını kolaylaştırmak amacıyla çözümler üretmek ve sağlık eğitiminin teknolojik destekli olarak sunulmaya başlanmasına imkân vermektedir (1). Teknoloji çağında, hızla ilerleyen teknolojik gelişmeler sonucunda hemşirelik mesleğinin de bu gelişime entegre olması gerekmektedir. Bu entegrasyon sayesinde hemşirelik mesleği de ivme kazanabilir. Covid-19 pandemi sürecinde hemşirelik öğrencilerinin staja çıkamamasına bağlı olarak bu ivme yavaşlamıştır. Bu durumun ortadan kaldırılması için Sanal gerçeklik (VR) teknolojisinin önemi ortaya çıkmaktadır. Bu teknoloji diğer sağlık alanlarında yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamış olması hemşirelik mesleği için de kullanılmasının yaygınlaştırılması gerektiğini ortaya koymuştur. Temel hemşirelik uygulamalarının VR ile öğrencilerin eğitime aktif bir şekilde katılarak öğrenmesi istenmektedir. VR sistemi ile hemşirelik öğrencileri sadece dinleyerek ve gözlemleyerek değil uygulamayı gerçeğe en yakın şekilde yaparak öğrenecektir. Sadece pandemi kaynaklı değil öğrenci sayısının fazla olması, yeterli ekipmanların (maketler, flakon, serumlar, serum setleri, eldiven, katater vs.) olmaması, olan ekipmanların ise belli bir uygulama sonrasında etkinliğini kaybetmesi nedeniyle yapılması istenen hemşirelik uygulaması doğru bir şekilde gerçekleşememektedir. Maketler ile yeterince gerçekçi uygulamalar yapılamamasına bağlı olarak hemşirelik öğrenciler yapmaları gerektiği kadar uygulama yapamadan mezun olmakta ve hasta güvenliği ihlalleri yaygın olarak yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde; tıbbı hataların (malpraktis, ilaç hatası, damar yolu açma, kan alma, ilaç hazırlama, raporlama, hemşirelik kayıt formlarının yanlış yazılması vs.) yaygın olarak yapıldığının ve en temel nedenlerden birinin uygulama eksikliğine bağlı olduğu görülmüştür (2, 3). Aynı zamanda pandemi döneminde gerekli korunmanın sağlanması için insanların temas ve kalabalık ortamlardan kaçınması gerekmektedir. Hemşirelik bölümü öğrencileri de pandemi sürecinde olabildiğince staj uygulamalarında hastalar ile temas etmek istememektedirler. Sanal gerçeklik ise hem temassız hem de risksiz olması nedeniyle eğitim modeli olarak kullanılabilir olması pandemi döneminde bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır. Hemşirelik uygulamaları bakım temelli olduğu için hastaların birçoğu ile çok fazla temas kurulabilmektedir: kan alma, damar yolu açma, vücut temizliği ve banyosu, ilaç verilmesi, bandaj takılması gibi bir hastadan diğer bir hastaya bakım verilirken yapılan uygulamalar ile özellikle hemşirelik öğrencileri temas ederek hastane enfeksiyonlarının artmasına neden olabilirler.

Sanal gerçeklik teknolojileri; sağlığın korunması, hastalıkların erken tanısı, sağlık eğitimi ve hasta rehabilitasyonu gibi tıp ve sağlık alanlarının birçok farklı uygulamasında yaygın olarak kullanılmaktadır (4). Tıbbi uygulamalar sırasında dikkat dağıtma, ağrı ve kaygıyı azaltmada sıklıkla başvurulan etkili bir yöntemdir. Bilgisayar teknolojisiyle entegre bir dikkat dağıtma aracı olan sanal gerçeklik (VR), etkileşimli, sürükleyici ve hayal gücüne dayalı üç boyutlu sanal

ortamlar oluşturarak bireylerin dış uyaranlardan uzaklaşmasını sağlar ve olumlu düşünme süreçlerini destekler. Bu özellikleri sayesinde sanal gerçeklik, tıbbi işlemler sırasında ağrı ve anksiyetenin azaltılmasında etkili bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (5, 6).

Eğitim materyalleri olarak yaygın olarak kullanılan maketler psikomotor becerileri geliştirme konusunda yetersiz kalmaktadır. Öğrencilerin vakalar üzerinde daha iyi öğrendikleri gözlenmiştir. Simülasyon ile birleştirilmiş vaka entegrasyonu sonucunda öğrenciler bir hastaya bütüncül bakımı uygulama ve vakalar ile öğreneceklerdir. Eğitim materyali olarak sadece kağıt kalem ve maket kullanmak yerine öğrencilerin aktif yer aldığı simülasyonların uygulandığı yöntemlerin kullanılması öğrencilerin kendini daha özgüvenli ve motive olmuş bir şekilde uygulamalar yaptıklarını öğrenciler açıklamıştır. Öğrencilerin uygulama sürecinde yaptıkları hataları tespit etmesini kolaylaştırdığı için klinikte uygulama yapmadan uygulamalardaki hata ve eksiklerini tespit ederek daha güvenli uygulamalar sağlanabilir. Ayrıca bazı uygulamaları bildiği halde öğrenciler klinikte hata yapmaktan korktuğu için uygulamaları yapmamaktadırlar (7). Ayrıca VR, bir pandemi zamanlarında nesnel ve anında sanal rehberlik ve geri bildirim, eğitim ve etkileşim şansı vererek öğretmen olmadan temassız öğrenme sağlayabilir. Bu, son pandemide bugün mevcut olan teknolojinin mümkün olan en iyi kullanımını öneren yakın tarihli bir hızlı incelemenin ifadesiyle örtüşmektedir (8). VR tıp eğitiminde nispeten uzun bir geçmişe sahip olsa da (9, 10), hemşirelikte yalnızca son zamanlarda gelişmiştir ve şimdiye kadar çok fazla araştırma yapılmamıştır (11). Hemşire eğitiminde VR kullanımını araştıran birkaç inceleme vardır: Weiss ve ark., (2018) tarafından, sürükleyici eğitici VR hemşirelik simülasyonu çalışmalarının senaryolarını ve eğitim amaçları incelenmiştir (12). Chen ve ark., (2020) meta-analizi, hemşirelik eğitiminde VR eğitiminin etkinliğini bilgi, beceri ve güvenin yanı sıra kullanıcı memnuniyeti açısından değerlendirmiştir (13). Hirt and Beer (2020) demans bakımı eğitiminde VR'nin kullanımını ve etkisini açıklamıştır (14).

HEMŞİRELİK EĞİTİMİNDE SİMÜLASYON VE SANAL GERÇEKLİK TEKNOLOJİSİNİN KULLANIMI

Sanal gerçeklik gözlüğü, bilgisayar aracılığıyla oluşturulan üç boyutlu görüntüleri kullanıcının gerçek bir ortamdaymış gibi deneyimlemesini sağlayan, başa takılan bir teknolojik cihazdır. Bu gözlük sayesinde kullanıcı, sanal dünyanın içine girerek bulunduğu ortamda dolaşıyormuş hissini yaşar. Akıllı telefonlarda ise 360 derece videolar, gözlüğün içindeki özel mercekler sayesinde iki ayrı görüntüye dönüştürülerek üç boyutlu bir izleme deneyimi sunar. Telefon, kullanıcının baş hareketlerini algılar ve buna bağlı olarak görüş açısı değişir. Böylece kullanıcı, bulunduğu sanal ortamı doğal bir şekilde keşfedebilir ve etrafına bakınarak gezinti yapabilir (15, 16). Sanal gerçeklik gözlüğü sayesinde kullanıcı, kendisini farklı bir dünyayı geziyormuş gibi hisseder. 360 derece olarak

tasarlanan içerikler, kullanıcının hangi yöne bakarsa baksın sanal ortamın içinde kalmasını sağlar. Baş hareketlerine göre görüntü anlık olarak değiştiği için kullanıcı, oluşturulan sanal dünyadan kopmadan gerçekçi ve etkileyici bir deneyim yaşar (17).

Sanal gerçeklik uygulamaları; invaziv olmamaları, kullanım kolaylığı sağlamaları, ilgi çekici ve keyifli bir deneyim sunmaları nedeniyle tercih edilen nonfarmakolojik yöntemler arasında yer almaktadır. Ayrıca yan etkilerinin minimal düzeyde olması, bu teknolojinin sağlık alanında kullanımını destekleyen önemli avantajlardan biridir (18). Sanal gerçeklik uygulamaları, bireyin yaşadığı olumsuz durumlardan geçici olarak uzaklaşmasını sağlayarak daha kapsamlı ve bireye özgü bakım sunulmasına katkıda bulunur. Bunun yanı sıra, hastaların tedavi sürecine uyumunu artırmakta, bakım sürecine aktif katılımını desteklemekte ve hastalığın daha etkili yönetilmesine yardımcı olmaktadır (19). Sağlık alanında sanal gerçeklik uygulamalarının yaygınlaşmasıyla birlikte, bu teknolojinin hastaların anksiyete, korku ve stres düzeylerini azalttığı; dikkat dağıtma etkisi sayesinde ağrı kontrolüne katkı sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca sanal gerçekliğin mobilizasyon ve rehabilitasyon süreçlerini desteklediği, hastaların tedaviye katılımını artırdığı ve hasta ile sağlık profesyonelleri arasındaki iletişimi güçlendirdiği belirtilmektedir (20).

Hemşirelik mesleği, hemşirelik uygulamalarını ve hemşirelik eğitimini iyileştirmek için teknolojik gelişmelerin yeni geliştirilmesi, uygulanması ve değerlendirilmesi fikrini benimser (21). Hemşirelik mesleği teknolojik çağdaki hızlı ilerleyişi yakından takip etmeli ve bu hızı yakalamaya çalışmalıdır. Çünkü insan temelli icra edilen hiçbir meslek grubu hata kabul etmez ve olan hataların en aza indirilmesi için çalışılması gerekmektedir (22). Tazmanya Üniversitesi Hemşirelik ve Ebelik Okulu'ndaki üç yıllık Hemşirelik Lisansı'nda niteliksel olarak bilgilendirilmiş bir müfredat araştırma projesinde; hemşirelik lisans öğrencilerinin kliniğe çıkmadan önce güvenli bir ortam olan simülasyonda hemşirelik faaliyetlerini uygulama fırsatına değer verdiğini göstermiştir (7). Lisanstaki hemşirelik öğrencileri için simülasyonun öğrenme üzerindeki etkisinin incelendiği araştırmada; hemşire eğitimcilerin simülasyonu öğrencilerin hemşire olmayı öğrenmelerine yardımcı olmanın bir yolu olarak gördüklerini ortaya çıkarırken, hemşire danışmanlar simülasyonun hemşirelik potansiyelini belirlemelerine yardımcı olduğunu öne sürmüşlerdir. Katılımcılar simülasyonun, öğrencilerin hemşirelik performansını uygulamaya başlayabilecekleri ve insan olaylarına (performans) tanıklık edebilecekleri ve 'pratik akıl yürütme' becerilerini kazanabilecekleri bir ortam sunma potansiyeline sahip olduğunu da belirtmişlerdir (23). Simülasyon, gerçek teknik performansı artırmak yerine, yalnızca hastanın klinik acil durumu sırasında başa çıkma güvenini arttırmada yardımcı olabiliyor (24). Simülasyon eleştirmenleri, simülasyon öğreniminin bazı öğrenciler için 'göz korkutucu' ve hatta 'korkutucu' olma potansiyelini vurgulamaktadır (25, 26), böylece bu ortamda öğrenme yeteneklerini

engelleyebilmektedir. Simülasyon öğreniminin uygulamaya aktarılabilirliği hakkında sorular ortaya atılmıştır (27, 28). Bu tür kanıtların bir öğrencinin davranışındaki değişikliğin gösterilmesini veya gözlemlenmesini gerektireceği göz önüne alındığında, simülasyon sırasında öğrenmenin gerçekleştiğine dair kanıt elde etmenin zorluğunun altını çizmektedir (23). Simülasyon, hemşirelik öğrencilerine pansuman değişiklikleri ve yaşamsal belirtilerin gözlemlenmesi dahil olmak üzere psikomotor becerilerin yanı sıra kardiyopulmoner arrest (kalp krizi) geçiren hastaların yönetimi dahil olmak üzere daha gelişmiş becerileri öğretmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (29). Simülasyonun hemşirelik becerisinin hazırlanmasında kullanımına ilişkin literatür mevcut olmakla birlikte, hemşirelik öğrencilerini kötüleşen hastalara yanıt verme becerisine sahip bir teknik olarak simülasyonun etkinliği konusunda sınırlı bir söylem vardır (30).

Simülasyon tabanlı öğrenme, son zamanlarda büyük bir büyüme yaşayan sanal gerçeklik (VR-Virtual Reality) yöntemleri de dahil olmak üzere hemşire eğitiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (11). Sanal Gerçeklik (VR) simülasyon teknolojisi alternatif bir yaklaşım sağlayabilir. Beceri laboratuvarlarıyla karşılaştırıldığında, VR daha uygun maliyetlidir, daha az kaynak gerektirir ve yere veya zamana bağlı değildir, ancak yine de düşük riskli ve düşük kaygılı öğrenmenin faydalarını sağlar (31). Değişen çalışma tasarımları, sonuç kriterleri ve bulguların yanı sıra, incelenen makalelerin çoğu 2D ekranlı bilgisayar simülasyonlarını VR olarak sınıflandırmıştır (11). VR senaryolarının bir eğitim bağlamına uygulanabilir olması ve simülasyon senaryolarının bu bağlamda net bir şekilde açıklanması gerekiyordu. Ayrıca, 3D başa takılan bir ekran kullanmak için VR simülasyonları gerekliydi (32).

VR, kullanıcıların senaryoları veya durumları duyusal algı, fiziksel hareket ve/veya metin/konuşma iletişimi yoluyla olabildiğince gerçek deneyimlemelerini sağlayan bilgisayar tabanlı, etkileşimli ve üç boyutlu bir teknolojidir (33). Başa dayalı VR son derece sürükleyicidir ve başa takılan ekran, kullanıcının gözlerine stereo bir görüntü gösteren gözlük taktığı bir örnektir (34). Uygulamada, VR kullanılarak, çeşitli bakım ortamlarında birçok konu ve beceriyi öğretmek için güvenli ancak gerçekçi bir ortamda hasta eğitimi sağlanabilir (35). VR simülasyonunun hemşirelik eğitimi ve araştırmalarında giderek daha fazla uygulanması ve değerlendirilmesi dikkat çekicidir. Padilha ve ark., (2018), mezuniyet öncesi hemşirelik öğrencilerinin (n=426) klinik sanal simülatörü (KSS) kullanma kolaylığını, kullanışlılığını ve niyetini değerlendirmiştir ve hemşirelik eğitimi için önemli bir tamamlayıcı strateji olarak KSS' nin kullanılmasını tavsiye etmiştir (36). Başka bir çalışmada, karma yöntemli bir çalışmada öğrenci memnuniyetini, özgüvenini ve katılımını keşfetmek için sanal bir oyun simülasyonu kullanılmıştır. Öğrenciler (n=43) olumlu öğrenme deneyimi ve gelişmiş bilgi, katılım ve özgüven sağladığını bildirmiştir (37). Çalışmalar, VR simülasyonunun faydalarının hemşirelere hasta bakımını,

hemşirelik uygulamalarını ve hemşirelik eğitimini iyileştirme fırsatları sağladığını açıkça göstermektedir (34).

VR'nin başlıca faydaları literatürde geniş bir şekilde tartışılmaktadır. Öğrencileri sanal bir ortama sokmak, eleştirel düşünme ve beceri gelişimi için etkili olma potansiyelini oluşturmaktır (38). Kullanılan ekranlara bağlı olarak, kullanıcılar, eğitim için gerekli kaynak ve kolaylaştırıcı sayısıyla ilgili maliyetleri azaltma potansiyeline sahip olan kendi zaman ve mekanlarında pratik yapabildikleri için öğrenmede esneklik yaşarlar (39, 40). Ek olarak, simülasyonun tekrarlanabilirliği ve kullanıcıların öğrenme ihtiyaçlarını kendi hızlarında karşılama konusunda kontrol sahibi oldukları anlamına gelir ve geliştirilmiş, taşınabilirlik ve erişilebilirlik, dünyadaki bireylere ve gruplara dağıtıma katkıda bulunmuştur (33, 39). Deneysel çalışmalarda, bir VR ortamında test performansı, her çalışma katılımcısının tam olarak aynı test koşullarına sahip olmasına (41) ve güvenlik endişeleri nedeniyle gerçek hayatta ölçülmesi zor olan değişkenleri ölçme becerisine (42) izin vermiştir. Ancak, VR simülasyonunun zorlukları da dikkate alınmalıdır. En sık karşılaşılan zorluk, vestibüler sistem (duyu sistemi) tarafından görsel olarak algılanan ve deneyimlenen duyusal bilgiler arasındaki uyumsuzluk nedeniyle kullanıcılar tarafından yaşanan mide bulantısı, baş dönmesi ve genel halsizliği içeren 'simülasyon hastalığı' olarak adlandırılır (43). VR simülasyonunun sağlık hizmetlerinde kullanılabilir hale geleceği ve hemşirelerin ve hemşire eğitimcilerin yeni uygulama, eğitim ve araştırma çağına girmeleri beklenmektedir (34). Dolayısıyla, sanal gerçeklik teknolojilerinin sağlık alanında yaygın olarak kullanılmasının hastaların anksiyete, korku ve stres düzeylerini azalttığı; dikkat dağıtma özelliği sayesinde ise ağrının kontrol altına alınmasına katkı sağladığı bildirilmektedir. Ayrıca bu teknolojinin, hastaların mobilizasyon ve rehabilitasyon süreçlerini desteklediği, tedaviye uyumlarını artırdığı ve hasta ile sağlık profesyonelleri arasındaki iletişimin güçlenmesine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (20).

SONUÇ

Sonuç olarak, teknolojik gelişmelerin sağlık eğitimine entegrasyonu, hemşirelik eğitiminde karşılaşılan birçok sorunun çözümüne katkı sağlayabilecek önemli bir fırsat sunmaktadır. Özellikle COVID-19 pandemisiyle birlikte klinik uygulamalarda yaşanan kısıtlılıklar, öğrenci sayısındaki artış, laboratuvar olanaklarının yetersizliği ve hasta güvenliğinin korunmasına yönelik gereksinimler, alternatif eğitim yöntemlerine olan ihtiyacı daha görünür hale getirmiştir. Sanal gerçeklik teknolojisi; öğrencilerin güvenli, kontrollü ve tekrarlanabilir bir ortamda klinik becerilerini geliştirmelerine, özgüven kazanmalarına ve eleştirel düşünme becerilerini güçlendirmelerine olanak sağlamaktadır. Literatürde yer alan çalışmalar, VR destekli eğitim uygulamalarının öğrenci memnuniyeti, bilgi düzeyi, beceri kazanımı ve öz yeterlilik üzerinde olumlu etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Bununla

birlikte, hemşirelik eğitiminde VR kullanımına ilişkin araştırmaların halen sınırlı olduğu ve bu teknolojinin etkinliğini ortaya koyan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Gelecekte hemşirelik eğitiminin kalite ve güvenliğini artırmak amacıyla sanal gerçeklik tabanlı eğitim yöntemlerinin geliştirilmesi, yaygınlaştırılması ve eğitim programlarına entegrasyonunun desteklenmesi önemli bir gereklilik olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stoumpos, A. I., Kitsios, F., & Talias, M. A. (2023). Digital transformation in healthcare: Technology acceptance and its applications. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 20*(4), 3407.

2. Ayık, G., Özsoy, S. A., & Çetinkaya, A. (2010). Hemşirelik öğrencilerinin ilaç uygulama hataları. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi, 18*(3), 136–143.

3. Çevik, A. B., Demirci, A., & Güven, Z. (2015). Hemşirelik öğrencilerinin klinik eğitim sırasında yaptıkları ilaç uygulama hataları ve tıbbi hata farkındalıkları. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (3), 152–159.

4. Sanchini, V., & Marelli, L. (2020). Data protection and ethical issues in European P5 eHealth. In G. Pravettoni & S. Triberti (Eds.), *P5 eHealth: An agenda for the health technologies of the future* (pp. 173–189). Cham, Switzerland: Springer.

5. Lambert, V., Boylan, P., Boran, L., Hicks, P., Kirubakaran, R., Devane, D., & Matthews, A. (2020). Virtual reality distraction for acute pain in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10), CD010686.

6. Son, H., Ross, A., Mendoza-Tirado, E., & Lee, L. J. (2022). Virtual reality in clinical practice and research: Viewpoint on novel applications for nursing. *JMIR Nursing, 5*(1), e34036.

7. Reilly, A., & Spratt, C. (2007). The perceptions of undergraduate student nurses of high-fidelity simulation-based learning: A case report from the University of Tasmania. *Nurse Education Today, 27*(6), 542–550.

8. Meng, M., Sorber, M., & Kugler, C. (2020). The potential of behaviour monitoring systems and their support in hospitals during pandemics: Implications for research based on a rapid review. *HygMed, 45*(12), 1–9.

9. Kyaw, B. M., Saxena, N., Posadzki, P., Vseteckova, J., Nikolaou, C. K., George, P. P., Divakar, U., Masiello, I., Kononowicz, A. A., Zary, N., & Tudor Car, L. (2019). Virtual reality for health professions education: Systematic review and meta-analysis by the Digital Health Education Collaboration. *Journal of Medical Internet Research, 21*, e12959.

10. Pantelidis, P., Angeliki, C., Ioanna, P., Georgios, P., Christos, D., Thrasyvoulos, P., Georgios, L., & Michail, S. (2018). Virtual and augmented reality in medical education. In G. Tsoulfas (Ed.), *Medical and Surgical Education*. Rijeka, Croatia: IntechOpen.

11. Plotzky, C., Lindwedel, U., Sorber, M., Loessl, B., König, P., Kunze, C., ... & Meng, M. (2021). Virtual reality simulations in nurse education: A systematic mapping review. *Nurse Education Today, 97*, 104868.

12. Weiss, S., Bongartz, H., Boll, S., & Heuten, W. (2018). Applications of immersive virtual reality in nursing education: A review. In S. Boll, A. Hein, W. Heuten, & K. Wolf-Ostermann (Eds.), *Zukunft der Pflege: Tagungsband der 1. Clusterkonferenz 2018 Innovative Technologien für die Pflege* (pp. 174–179). Oldenburg, Germany: OFFIS.

13. Chen, F.-Q., Leng, Y.-F., Ge, J.-F., Wang, D.-W., Li, C., Chen, B., & Sun, Z.-L. (2020). Effectiveness of virtual reality in nursing education: Meta-analysis. *Journal of Medical Internet Research, 22*(9), e18290.

14. Hirt, J., & Beer, T. (2020). Use and impact of virtual reality simulation in dementia care education: A scoping review. *Nurse Education Today, 84*, 104207.

15. Skalicky, S. E., & Kong, G. Y. X. (2019). Novel means of clinical visual function testing among glaucoma patients, including virtual reality. *Journal of Current Glaucoma Practice, 13*(3), 83–87.

16. Jin, W., & He, R. (2021). An exploratory study of fit assessment of the virtual reality glasses. *Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing, 12*, 1–10.

17. Jokela, T., Ojala, J., & Väänänen, K. (2019). How people use 360-degree cameras. In *Proceedings of the 18th International Conference on Mobile and Ubiquitous Multimedia* (pp. 1–10).

18. Moreau, S., Thérond, A., Cerda, I. H., Studer, K., Pan, A., Tharpe, J., Crowther, J. E., Abd-Elsayed, A., Gilligan, C., Tolba, R., Ashina, S., Schatman, M. E., Kaye, A. D., Yong, R. J., & Robinson, C. L. (2024). Virtual reality in acute and chronic pain medicine: An updated review. *Current Pain and Headache Reports, 28*(9), 893–928.

19. Döner, N. H., & Usta Yeşilbalkan, Ö. (2024). Geçmişten geleceğe: Sağlıkta sanal gerçeklik ve uygulama alanları. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 9*(1), 143–149.

20. Bruno, R. R., Wolff, G., Wernly, B., Masyuk, M., Piayda, K., Leaver, S., Erkens, R., Oehler, D., Afzal, S., Heidari, H., Kelm, M., & Jung, C. (2022). Virtual and augmented reality in critical care medicine: The patient's, clinician's, and researcher's perspective. *Critical Care, 26*, 326.

21. Nehring, W. M., & Lashley, F. R. (2009). Nursing simulation: A review of the past 40 years. *Simulation & Gaming, 40*(4), 528–552.

22. Foronda, C. L., Alfes, C. M., Dev, P., Kleinheksel, A. J., Nelson, D. A., Jr., O'Donnell, J. M., & Samosky, J. T. (2017). Virtually nursing: Emerging technologies in nursing education. *Nurse Educator, 42*(1), 14–17.

23. Berragan, L. (2014). Learning nursing through simulation: A case study approach towards an expansive model of learning. *Nurse Education Today, 34*(8), 1143–1148.

24. Buckley, T., & Gordon, C. (2011). The effectiveness of high fidelity simulation on medical-surgical registered nurses' ability to recognise and respond to clinical emergencies. *Nurse Education Today, 31*(7), 716–721.

25. Lasater, K. (2007). High fidelity simulation and the development of clinical judgement: Students' experiences. *Journal of Nursing Education, 46*(6), 269–276.

26. Lundberg, K. M. (2008). Promoting self-confidence in clinical nursing students. *Nurse Educator, 33*(2), 86–89.

27. Gordon, C. J., Frotjold, A., Fethney, J., Green, J., Hardy, J., Maw, M., & Buckley, T. (2013). The effectiveness of simulation-based blood pressure training in preregistration nursing students. *Simulation in Healthcare, 8*(5), 335–340.

28. Murray, C., Grant, M. J., Howarth, M. L., & Leigh, J. (2008). The use of simulation as a teaching and learning approach to support practice learning. *Nurse Education in Practice, 8*(1), 5–8.

29. Witt, S., Borden, S., & York, N. (2010). Simulating rapid response in undergraduate critical care education. *Dimensions of Critical Care Nursing, 29*(1), 33–38.

30. Fisher, D., & King, L. (2013). An integrative literature review on preparing nursing students through simulation to recognize and respond to the deteriorating patient. *Journal of Advanced Nursing, 69*(11), 2375–2388.

31. Kardong-Edgren, S., Breitkreuz, K., Werb, M., Foreman, S., & Ellertson, A. (2019). Evaluating the usability of a second-generation virtual reality game for refreshing sterile urinary catheterization skills. *Nurse Educator, 44*, 137–141.

32. Heather, A., Chinnah, T., & Devaraj, V. (2019). The use of virtual and augmented reality in anatomy teaching. *MedEdPublish, 8*.

33. Ludlow, B. L. (2015). Virtual reality: Emerging applications and future directions. *Rural Special Education Quarterly, 34*(3), 3–10.

34. Jeong, S. Y. S., & Lee, K. O. (2019). The emergence of virtual reality simulation and its implications for nursing profession. *Korean Journal of Women Health Nursing, 25*(2), 125–128.

35. Scapin, S. Q., Echevarría-Guanilo, M. E., Fuculo, P. R., Jr., Martins, J. C., Barbosa, M. D., & Pereima, M. J. (2017). Use of virtual reality for treating burned children: Case reports. *Revista Brasileira de Enfermagem, 70*(6), 1291–1295.

36. Padilha, J. M., Machado, P. P., Ribeiro, A. L., & Ramos, J. L. (2018). Clinical virtual simulation in nursing education. *Clinical Simulation in Nursing, 15*, 13–18.

37. Verkuyl, M., & Hughes, M. (2019). Virtual gaming simulation in nursing education: A mixed methods study. *Clinical Simulation in Nursing, 29*, 9–14.

38. Dreesmann, N. (2018). Virtual reality check: Are you ready? *Journal of Gerontological Nursing, 44*(3), 3–4.

39. Chang, T. P., & Weiner, D. (2016). Screen-based simulation and virtual reality for pediatric emergency medicine. *Clinical Pediatric Emergency Medicine, 17*(3), 224–230.

40. Ferguson, C., Davidson, P. M., Scott, P. J., Jackson, D., & Hickman, L. D. (2015). Augmented reality, virtual reality and gaming: An integral part of nursing. *Contemporary Nurse, 51*(1), 1–4.

41. Smith-Coggins, R., Howard, S. K., Mac, D. T., Wang, C., Kwan, S., Rosekind, M. R., & et al. (2006). Improving alertness and performance in emergency department physicians and nurses: The use of planned naps. *Annals of Emergency Medicine, 48*(5), 596–604.e3.

42. Davis, R. L. (2009). Exploring possibilities: Virtual reality in nursing research. *Research and Theory for Nursing Practice, 23*(2), 133–147.

43. Wilson, C. J., & Soranzo, A. (2015). The use of virtual reality in psychology: A case study in visual perception. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, *2015*(1),151702.

BÖLÜM 40

Yapay Zekâ Destekli Sistemlerle Yaşlı Bireylerde Düşmelerin Önlenmesi: Hemşirelik Bakımında Yeni Yaklaşımlar

***Meltem Kaya*[1]**

[1] Öğretim Görevlisi, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Karabük Üniversitesi, ORCİD: 0000-0003-4525-2327

Giriş

Dünya nüfusu yaşlanıyor ve yirmi birinci yüzyılda nüfusun yaşlanması küresel bir sorundur (Lee et al., 2023). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2030 yılına kadar her altı kişiden birinin 60 yaşın üzerinde olacağını öngörmektedir. Bu artış beraberinde yaşlı sorunlarına olan ilginin artmasını sağlamıştır (Erci, 2020). Böylece yaşlı bireylerin sağlığı ve yaşam kaliteleri daha önemli hale gelmiştir (Gharghan ve Hashim,2024).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, 65 yaş ve üzeri kişilerde yıllık düşme olayının %28 ile %35 arasında değiştiği, 70 yaş ve üzeri kişilerde riskin %32'den %42'ye yükseldiği belirtilmektedir (Kumar et al.,2021). Ayrıca, WHO, her yıl yaklaşık 646.000 kişinin düşme sonucu hayatını kaybettiğini tahmin etmektedir (WHO, 2018). Yapılan bir çalışmada 70 yaş ve üzeri yaşlıların %32'sinin düştüğü ve ilk altı ay içinde yaralananların %50'sinden fazlası yüksek ölüm oranı göstermişlerdir (Choi et al., 2022). Düşmeler dengenin bozulması nedeniyle ağırlık merkezinin yer değiştirmesiyle meydana gelen kazalardır (Hussain et al.,2019). Yaşlı bireylerde düşmeler, kırıklara, kafa travmalarına, hastaneye yatışlara ve yatağa bağımlı olarak profesyonel bakıma ihtiyaç duyulmasına hatta ölümle bile sonuçlanmasına neden olabilmektedir (Kawazoe et al.,2022; Mahdi et al.,2022; Mahdive Peng,2019). Yaşlı hastaların düşmesi hastanede kalış sürelerinin uzamasına, maliyetlerin artmasına ve yaşam kalitelerinin düşmesine sebep olabilmektedir (Kawazoe et al.,2022). Yaşlılarda düşmelere içsel ve dışsal faktörler neden olmaktadır. İçsel faktörler, yaşlanmayla görülen fizyolojik değişiklikler (kas güçsüzlüğü, güç ve denge ve esneklik kaybı, görme bozukluğu, yürüyüş bozukluğu), düşme öyküsü, yardımcı cihaz kullanımı, kronik hastalıklar (epilepsi, Parkinson, hipertansiyon), ilaç yan etkileri, kalp krizi, depresyon ve bilişsel bozukluklar olarak ifade edilmektedir. Dışsal faktörler ise, yetersiz aydınlatma, kaygan zemin, halılar ve tuvalet- banyo güvenlik önlemlerinin yetersizliği yer almaktadır (Kumar et al.,2021; Salavatidezfouli et al.,2023; Society et al,2001).

Düşme korkusu, yaşlıların özgüvenlerini, yaşam kalitelerini, sosyal ilişkilerini azaltabilir ve günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayarak onları mutsuzluğa doğru itebilir (Kulurkar et al., 2023; Scheffer et al.,2008). Erken ve doğru düşme tespiti, uzun vadeli sağlık komplikasyonlarını azaltmak, hızlı acil müdahaleyi sağlamak, tedavi maliyetlerini düşürmek ve iyileşme olasılığını artırmak için kritik öneme sahiptir (Shalini ve Kumar,2025).

Hemşirelik Bakımında Yapay Zekâ Entegrasyonu

Yapay zekâ, insan benzeri düşünme, öğrenme ve karar verme süreçlerini taklit eden bilgisayar sistemlerini tanımlar. Sağlık alanında yapay zekâ uygulamaları; teşhis, tedavi planlama, erken uyarı sistemleri ve bakım yönetimi gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Kim ve Park, 2023). Hemşirelikte, yapay zekanın

kullanımı hasta bakım kalitesini, iş akışlarını ve eğitim süreçlerini iyileştirdiği için çok önemlidir (Martinez-Ortigosa et al., 2023, von Gerich et al., 2022).

Sağlık hizmetlerine yapay zekâ teknolojilerinin entegrasyonu, hemşirelerin hastalarla iletişimlerini güçlendirmenin yanı sıra hemşirelik bakımının kalitesinin artırılmasına da önemli katkılar sağlayabilir. Klinik karar destek sistemleri, akıllı hasta izlem sistemleri, erken uyarı sistemleri, sensörler ve giyilebilir akıllı cihazlar aracılığıyla elde edilen veriler, hastaların sağlık durumlarının sürekli ve doğru bir şekilde izlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu teknolojiler sayesinde hastaların klinik durumlarındaki değişikliklerin erken dönemde tespit edilmesi, doğru klinik kararların alınması ve gerekli müdahalelerin zamanında gerçekleştirilmesi mümkün olabilmektedir (Gunawan, 2023; Shorey et al.,2019). Özellikle yaşlı hastalarda komplikasyonların ve sağlık durumundaki ani değişikliklerin erken fark edilmesi, bakım süreçlerinin daha etkin bir şekilde yönetilmesine ve bakım kalitesinin artırılmasına katkı sağlayabilir (Mahmoudi & Moradi,2024). Yapay zekâ tabanlı teknolojiler, yaşlı hastaların yalnızca fiziksel gereksinimlerinin karşılanmasında değil, psikososyal gereksinimlerinin desteklenmesinde de önemli bir potansiyele sahiptir. Yapay zekâ destekli iletişim sistemleri, hastaların gereksinimlerinin daha doğru ve hızlı bir şekilde belirlenmesine katkı sağlayarak bireyselleştirilmiş bakımın geliştirilmesini destekleyebilir. Ayrıca doğal dil işleme ve otomatik çeviri teknolojileri, hasta ve hemşire arasındaki dil engellerinin azaltılmasına olanak sağlayarak iletişimin daha etkili yürütülmesine katkıda bulunabilir. Bu durum, özellikle iletişim güçlüğü yaşayan veya farklı dil konuşan yaşlı hastaların gereksinimlerinin daha doğru anlaşılmasına ve karşılanmasına yardımcı olabilir (Gunawan, 2023; Shorey et al.,2019). Bununla birlikte, yapay zekâ teknolojilerinin kullanımı sayesinde hastaların vital bulgularındaki ve diğer klinik göstergelerindeki değişiklikler sürekli olarak izlenebilmekte ve olası riskler konusunda hemşirelere erken uyarılar sağlanabilmektedir. Erken uyarıların zamanında değerlendirilmesi, hemşirelerin hastalara yönelik müdahalelerini hızlandırarak olası komplikasyonların önlenmesine ve tedavi sonuçlarının iyileştirilmesine katkı sağlayabilir. Aynı zamanda, hastaların sağlık durumlarının sürekli izlenmesi ve gereksinimlerine hızlı yanıt verilmesi, kendilerini daha güvende hissetmelerini destekleyebilir. Bu doğrultuda yapay zekâ teknolojileri, hemşirelerin bakım süreçlerindeki klinik karar verme ve izlem rollerini destekleyerek hemşire-hasta etkileşiminin niteliğinin artırılmasına, iyileşme süreçlerinin desteklenmesine ve yaşlı bireylere sunulan hemşirelik bakımının daha güvenli, etkili ve birey merkezli bir yapıya kavuşturulmasına katkı sağlayabilir (Paranjape et al.,2019; Du-Harpur et al., 2020).

Yapay zekâ tabanlı düşme algılama sistemleri, yaşlı veya savunmasız hastaların ani hareketlerini ve düşme olaylarını tespit etmek amacıyla gelişmiş sensörler ve yapay zekâ algoritmalarından yararlanmaktadır. Bu sistemler, hastaların hareketlerini sürekli olarak izleyerek meydana gelen düşme olaylarını

gerçek zamanlı olarak algılayabilmekte ve hemşirelere anlık bildirimler gönderebilmektedir. Söz konusu erken uyarılar, düşme sonrasında hastaya hızlı bir şekilde müdahale edilmesini sağlayarak olası komplikasyonların ve ciddi sağlık sonuçlarının önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (Choi et al., 2022; Mahdi et al.,2022). Bunun yanı sıra, yapay zekâ destekli düşme algılama ve uyarı sistemleri, acil sağlık hizmetleriyle iletişim kurabilen akıllı saatler ve diğer giyilebilir teknolojilerle entegre edilebilmektedir. Böylece düşme olayının tespit edilmesinin ardından sağlık profesyonellerine veya acil sağlık hizmetlerine otomatik bildirim gönderilmesi mümkün olabilmektedir. Bu entegrasyon, özellikle yalnız yaşayan, hareket kısıtlılığı bulunan veya düşme sonrasında yardım çağırmakta güçlük yaşayabilecek yaşlı bireylerde, acil sağlık hizmetlerine erişimin hızlandırılmasına ve müdahale süresinin kısaltılmasına katkı sağlayabilir. Dolayısıyla yapay zekâ tabanlı düşme algılama sistemleri, yaşlı bireylerin güvenliğinin artırılması, düşmeye bağlı olumsuz sağlık sonuçlarının azaltılması ve hemşirelik bakımında erken müdahalenin desteklenmesi açısından önemli bir potansiyel taşımaktadır (Alam et al., 2022).

KAYNAKLAR

Alam, T., Gupta, R., Qamar, S., & Ullah, A. (2022). Recent applications of artificial intelligence for sustainable development in smart cities. In M. Al-Emran & K. Shaalan (Eds.), Recent innovations in artificial intelligence and smart applications (pp. 135–154). Cham, Switzerland: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-14748-7_8

Choi, A., Kim, T. H., Yuhai, O., Jeong, S., Kim, K., Kim, H., & Mun, J. H. (2022). Deep learning-based near-fall detection algorithm for fall risk monitoring system using a single inertial measurement unit. IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering, 30, 2385-2394.

Du-Harpur, X., Watt, F. M., Luscombe, N. M., & Lynch, M. D. (2020). What is AI? Applications of artificial intelligence to dermatology. British Journal of Dermatology, 183(3), 423-430.

Erci, B. (2020). Halk sağlığı hemşireliği (3. Baskı). Anadolu Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

Gharghan, S. K., & Hashim, H. A. (2024). A comprehensive review of elderly fall detection using wireless communication and artificial intelligence techniques. Measurement, 226, 114186.

Gunawan, J. (2023). Exploring the future of nursing: Insights from the ChatGPT model. Belitung Nursing Journal, 9(1), 1–5. https://doi.org/10.33546/bnj.2517

Hussain, F., Hussain, F., Ehatisham-ul-Haq, M., & Azam, M. A. (2019). Activity-aware fall detection and recognition based on wearable sensors. IEEE Sensors Journal, 19(12), 4528-4536.

Kawazoe, Y., Shimamoto, K., Shibata, D., Shinohara, E., Kawaguchi, H., & Yamamoto, T. (2022). Impact of a clinical text–based fall prediction model on preventing extended hospital stays for elderly inpatients: model development and performance evaluation. JMIR medical informatics, 10(7), e37913.

Kim, S., & Park, E. (2023). Machine learning-based fall risk prediction in elderly care settings. International Journal of Nursing Studies, 140, 104448.

Kulurkar, P., kumar Dixit, C., Bharathi, V. C., Monikavishnuvarthini, A., Dhakne, A., & Preethi, P. (2023). AI based elderly fall prediction system using wearable sensors: A smart home-care technology with IOT. Measurement: Sensors, 25, 100614.

Kumar, V., Badal, N., & Mishra, R. (2021). Elderly fall detection using IoT and image processing. Journal of Discrete Mathematical Sciences and Cryptography, 24(3), 681-695.

Lee, C. H., Wang, C., Fan, X., Li, F., & Chen, C. H. (2023). Artificial intelligence-enabled digital transformation in elderly healthcare field: scoping review. Advanced engineering informatics, 55, 101874.

Mahdi, S. Q., Gharghan, S. K., & Hasan, M. A. (2021). FPGA-Based neural network for accurate distance estimation of elderly falls using WSN in an indoor environment. Measurement, 167, 108276.

Mahmoudi, H., & Moradi, M. H. (2024). The progress and future of artificial intelligence in nursing care: a review. *The Open Public Health Journal*, *17*(1).

Martinez-Ortigosa, A., Martinez-Granados, A., Gil-Hernández, E., Rodriguez-Arrastia, M., Ropero-Padilla, C., & Roman, P. (2023). Applications of artificial intelligence in nursing care: a systematic review. Journal of Nursing Management, 2023(1), 3219127.

Paranjape, K., Schinkel, M., Panday, R. N., Car, J., & Nanayakkara, P. (2019). Introducing artificial intelligence training in medical education. JMIR medical education, 5(2), e16048.

Ren, L., & Peng, Y. (2019). Research of fall detection and fall prevention technologies: A systematic review. IEEE access, 7, 77702-77722.

Salavatidezfouli, S., Alizadeh, A. A., Barzegar Gerdroodbary, M., Sabernaeemi, A., Abazari, A. M., & Sheidani, A. (2023). Investigation of the stent induced deformation on hemodynamic of internal carotid aneurysms by computational fluid dynamics. Scientific Reports, 13(1), 7155.

Scheffer, A. C., Schuurmans, M. J., Van Dijk, N., Van Der Hooft, T., & De Rooij, S. E. (2008). Fear of falling: measurement strategy, prevalence, risk factors and consequences among older persons. Age and ageing, 37(1), 19-24.

Shalini, J., & Kumar, A. (2025). An explainable artificial intelligence driven fall system for sensor data analysis enhanced by butterworth filtering. Engineering Applications of Artificial Intelligence, 158, 111364.

Shorey, S., Ang, E., Yap, J., Ng, E. D., Lau, S. T., & Chui, C. K. (2019). A virtual counseling application using artificial intelligence for communication skills training in nursing education: Development study. Journal of Medical Internet Research, 21(10), e14658. https://doi.org/10.2196/14658

Society, A. G., Society, G., Of, A. A., & On Falls Prevention, O. S. P. (2001). Guideline for the prevention of falls in older persons. Journal of the American Geriatrics Society, 49(5), 664-672.

von Gerich, H., Moen, H., Block, L. J., Chu, C. H., DeForest, H., Hobensack, M., ... & Peltonen, L. M. (2022). Artificial Intelligence-based technologies in nursing: A scoping literature review of the evidence. International journal of nursing studies, 127, 104153.

BÖLÜM 41

Nano Plastiklerin İnsan Yaşamına Etkisi

Semih Yaşar[1]

[1] Doç. Dr., Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü, Özalp Meslek Yüksekokulu, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Türkiye, ORCID: 0000-0003-2754-6030

1. Giriş

Plastik, 20. yüzyılın ortalarından itibaren dayanıklılığı, düşük maliyeti ve işlenebilirliği sayesinde neredeyse her endüstride vazgeçilmez bir malzeme hâline gelmiştir. Ancak bu yaygın kullanımın doğal bir sonucu olarak, üretilen plastiğin önemli bir kısmı çevreye atık olarak karışmakta ve burada güneş ışığı, mekanik aşınma, oksidasyon ve hidroliz gibi süreçlerle zaman içinde giderek küçülen parçacıklara ayrışmaktadır. Boyutu 5 milimetrenin altına inen parçacıklar mikroplastik, 1 mikrometre (bazı sınıflandırmalarda 1000 nanometre) sınırının altına inen parçacıklar ise nanoplastik olarak adlandırılmaktadır. Nanoplastiklerin küçük boyutları nedeniyle hücre zarlarını ve çeşitli biyolojik bariyerleri (doku bariyerleri ve kan-beyin bariyeri dâhil) aşma potansiyeline sahip olduğu; bu durumun özellikle deneysel modellerde gösterildiği bildirilmektedir. Bu nedenle nanoplastikler, mikroplastiklere kıyasla insan sağlığı açısından daha derin bir endişe kaynağı olarak değerlendirilmektedir (Jani ve Wu, 2025; Preda vd., 2024).

Son beş yıl içinde geliştirilen ileri tespit yöntemleri, nanoplastiklerin yalnızca çevrede değil, doğrudan insan vücudunda da bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu parçacıklar sırasıyla insan kanında (Leslie vd., 2022), plasentada (Ragusa vd., 2021), karotis arter plaklarında (Marfella vd., 2024) ve en son olarak beyin dokusunda (Nihart vd., 2025) tespit edilmiştir. Bu bulgular, nanoplastik maruziyetinin artık kuramsal bir risk değil, ölçülebilir ve giderek daha iyi belgelenen bir biyolojik gerçeklik olduğunu göstermektedir. Bu bölümün amacı, nanoplastiklerin tanımını, kaynaklarını, insan vücuduna giriş yollarını ve güncel bilimsel literatür ışığında insan sağlığı üzerindeki olası etkilerini bütüncül bir çerçevede ele almaktır.

2. Nanoplastiklerin Tanımı, Kaynakları ve Oluşum Mekanizmaları

Nanoplastikler köken bakımından iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Birincil nanoplastikler, üretim veya kullanım amacıyla doğrudan nano boyutta üretilen plastik parçacıklarını ifade etmekte olup 3D baskı gibi bazı uygulamalarda bu tür parçacıklar doğrudan üretilebilmektedir. Buna karşılık, kozmetik ürünlerde aşındırıcı olarak kullanılan mikroküreciklер ve endüstriyel üretim süreçlerinde kullanılan plastik hammadde granülleri (nurdle) genellikle birincil mikroplastik kaynakları olarak değerlendirilmekte; bu parçacıklar zamanla parçalanarak daha küçük mikroplastik ve nanoplastik fraksiyonlara dönüşebilmektedir. İkincil nanoplastikler ise ambalaj atıkları, tek kullanımlık ürünler, sentetik tekstiller ve otomotiv lastikleri gibi daha büyük plastik nesnelerin çevresel koşullar altında (ultraviyole radyasyon, mekanik aşınma, sıcaklık dalgalanmaları, oksidatif ve hidrolitik parçalanma) zamanla ufalanmasıyla oluşmaktadır (Jani ve Wu, 2025). Günümüzde çevreye karışan plastiğin büyük bölümünün ikincil kaynaklı olduğu kabul edilmektedir; bu da nanoplastik kirliliğinin, plastik üretimi durdurulsa bile,

halihazırda çevrede biriken plastik atığın parçalanması yoluyla onlarca yıl daha süreceği anlamına gelmektedir.

Nanoplastiklerin başlıca kaynakları arasında ambalaj ve gıda paketleme malzemeleri, sentetik tekstillerin yıkanması sırasında suya karışan mikrolifler, araç lastiklerinin yol yüzeyiyle sürtünmesi sonucu oluşan aşınma partikülleri, tarımsal örtü plastikleri ve boyalar sayılabilir. Bu kaynaklardan çevreye karışan parçacıklar hava, su ve toprak gibi ortamlarda birikmekte; besin zincirine girebilmekte, bazı organizmalarda birikim gösterebilmekte ve nihayetinde çeşitli yollarla insan vücuduna ulaşabilmektedir (Preda vd., 2024). Nanoplastiklerin kimyasal yapısı da toksisite potansiyelini şekillendiren önemli bir etkendir; polietilen, polipropilen, polistiren ve polivinil klorür gibi farklı polimer türleri, yüzeylerinde taşıdıkları katkı maddeleri (plastikleştiriciler, alev geciktiriciler, ağır metaller) ve çevreden adsorbe ettikleri diğer kirleticilerle birlikte insan vücuduna girdiklerinde farklı biyolojik etkiler gösterebilmektedir.

3. İnsan Vücuduna Maruziyet Yolları

3.1. Beslenme Yoluyla Maruziyet

Gıda ve içme suyu, nanoplastik maruziyetinin en önemli yollarından biri olarak kabul edilmektedir. Yakın zamanda geliştirilen stimüle Raman saçılması (SRS) görüntüleme tekniğiyle yapılan bir çalışmada, incelenen şişelenmiş sularda litre başına ortalama yaklaşık 240.000 plastik parçacık tespit edilmiş ve bu parçacıkların yaklaşık %90'ının önceki yöntemlerle görülemeyen nanoplastik boyutunda olduğu belirlenmiştir; bu sayı, önceki tahminlerin 10 ila 100 katı kadardır (Qian vd., 2024). Avrupa'daki deniz tuzu örneklerinde yapılan bir taramada ise mikroplastik varlığı ve tüketici tercihleriyle ilişkili farklı maruziyet düzeyleri bildirilmiştir (Thiele vd., 2023). Bunlara ek olarak, gıda ambalaj malzemelerinden gıdaya geçiş (migrasyon), deniz ürünleri tüketimi ve plastik kaplarda ısıtılan yiyecek ve içeceklerin tüketimi de günlük nanoplastik alımına katkıda bulunan önemli yollar arasında sayılmaktadır (Preda vd., 2024).

3.2. Solunum Yoluyla Maruziyet

Sentetik tekstillerden ayrışan mikrolifler, araç lastiklerinin aşınmasıyla oluşan partiküller, iç mekân tozları ve endüstriyel emisyonlar solunabilir boyutta nanoplastiklerin havada bulunmasına yol açmaktadır. Bu parçacıklar, boyutlarına bağlı olarak üst solunum yollarında tutulabildiği gibi, en küçük boyuttaki nanoplastikler alveol düzeyine kadar inerek doğrudan kan dolaşımına geçebilme potansiyeli taşımaktadır. Kapalı mekânlarda geçirilen sürenin artması ve sentetik ev tekstillerinin yaygınlığı, özellikle kentsel nüfusta solunum yoluyla maruziyeti artıran etkenler arasında değerlendirilmektedir (Ali vd., 2024).

3.3. Dermal Maruziyet

Sağlam deri bariyeri nanoplastiklerin geçişine görece dirençli olsa da, kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde kullanılan plastik mikroküreciklер ile yaralı veya tahriş olmuş deri üzerinden gerçekleşebilecek geçiş, teorik ve deneysel olarak olası bir üçüncü maruziyet yolu olarak literatürde tartışılmaktadır. Ancak insanlarda sağlam ve hasarlı deri yoluyla gerçekleşen geçişin miktarı ve toplam sistemik maruziyete katkısı henüz yeterince aydınlatılmamıştır; deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda (yara, egzama gibi) bu geçişin artabileceği öngörülmektedir (Preda vd., 2024).

4. Nanoplastiklerin İnsan Vücudunda Tespiti ve Birikimi

Nanoplastiklerin insan dokularında doğrudan gösterilmesi, son yıllarda geliştirilen piroliz-gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi ve stimüle Raman saçılması gibi ultra hassas analitik yöntemler sayesinde mümkün hâle gelmiştir. 2022 yılında yayımlanan öncü bir çalışmada, sağlıklı gönüllülerden alınan kan örneklerinin büyük çoğunluğunda polietilen tereftalat, polietilen ve polistiren gibi yaygın plastik türlerine ait parçacıklar tespit edilmiş; bu bulgu, plastik parçacıklarının insan kanında doğrudan tespit edildiğini göstermiş ve mikro- ve nanoplastiklerin sindirim ve solunum yollarından sistemik dolaşıma geçiş potansiyeline ilişkin önemli kanıtlar sunmuştur (Leslie vd., 2022). Bu bulgular, daha sonra geliştirilen piroliz temelli kantitatif yöntemlerle doğrulanmış ve insan kanındaki plastik parçacık konsantrasyonlarının güvenilir biçimde ölçülebildiği gösterilmiştir (Brits vd., 2024).

Kan dolaşımına geçen nanoplastiklerin çeşitli doku ve organlarda birikebildiğine dair kanıtlar da hızla birikmektedir. İtalya'da yürütülen bir çalışmada, doğumu takiben incelenen insan plasentalarının hem fetal hem de maternal yüzeylerinde mikroplastik parçacıklara rastlanmış; bu bulgu, plastik parçacıklarının plasental dokulara ulaşabildiğini göstermekte ve daha küçük boyuttaki nanoplastiklerin plasenta bariyerini geçme potansiyeline ilişkin endişeleri desteklemektedir; bu durum gelişmekte olan fetüsün de doğum öncesinde bu parçacıklara maruz kalabileceği endişesini gündeme getirmektedir (Ragusa vd., 2021). Daha yakın tarihli ve özellikle çarpıcı bir bulgu olarak, 2016-2024 yılları arasında ölen bireylerin beyin dokularında yapılan analizde, beyin örneklerinde tespit edilen mikro ve nanoplastik konsantrasyonlarının zamanla belirgin biçimde arttığı ve demans tanısı almış bireylerin beyin dokularında bu birikimin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Nihart vd., 2025). Ayrıca karotis arterlerinden alınan damar plağı örneklerinde de mikro ve nanoplastik varlığı gösterilmiş olup bu bulgunun klinik sonuçları bir sonraki bölümde ayrıntılı biçimde ele alınmaktadır (Marfella vd., 2024). Bu çalışmaların bütünü, kan dolaşımına geçebilen plastik parçacıklarının sindirim veya solunum yoluyla vücuda girdikten sonra farklı doku ve organlara dağılım gösterebileceğine işaret etmektedir.

5. Nanoplastiklerin Sağlık Üzerindeki Olası Etkileri

5.1. Hücresel ve Moleküler Toksisite Mekanizmaları

Nanoplastiklerin biyolojik etkilerinin temelinde birkaç ana mekanizma yer aldığı düşünülmektedir. Bunların başında, parçacıkların hücre içine alınmasını takiben reaktif oksijen türü üretiminin artması ve buna bağlı oksidatif stres gelmektedir. Artan oksidatif yük, hücre zarı bütünlüğünü bozabilmekte, mitokondriyal fonksiyonu olumsuz etkileyebilmekte ve NF-κB gibi inflamatuar sinyal yolaklarını aktive ederek proinflamatuar sitokin salınımını tetikleyebilmektedir. Bazı in vitro çalışmalarda nanoplastiklerin hücresel yaşlanmayı (senesans) hızlandırdığı ve kronik düşük düzeyli inflamasyon durumunu ('inflammaging') besleyebileceği öne sürülmüştür (Ali vd., 2024; Preda vd., 2024). Parçacık boyutunun küçülmesiyle birim kütle başına yüzey alanı arttığından, nanoplastiklerin mikroplastiklere kıyasla ağırlık başına daha yüksek biyolojik reaktiviteye sahip olduğu genel kabul görmektedir; bu da nano boyuttaki parçacıkların toksikolojik açıdan orantısız derecede önem taşımasının başlıca nedenlerinden biridir.

5.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Nanoplastiklerin kardiyovasküler sağlıkla ilişkisini değerlendiren insanlarda yapılmış en dikkat çekici klinik çalışmalardan biri, 2024 yılında The New England Journal of Medicine'de yayımlanan çok merkezli bir kohort çalışmasıdır. Karotis endarterektomi geçiren hastaların damar plaklarında mikro ve nanoplastik (başta polietilen ve polivinil klorür) varlığı araştırılmış; plaklarında bu parçacıklar tespit edilen hastaların, yaklaşık 34 aylık izlem süresinde miyokart enfarktüsü, inme veya tüm nedenlere bağlı ölüm gibi birleşik kardiyovasküler olay riskinin, plaklarında plastik parçacık bulunmayan hastalara kıyasla yaklaşık 4,5 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Marfella vd., 2024). Bu bulgu, damar plağındaki mikro- ve nanoplastik varlığı ile gelecekteki majör kardiyovasküler olay riski arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu göstermektedir; nanoplastiklerin damar duvarında ateroskleroz plağının kararsızlaşmasına ve inflamatuar aktivasyona katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ancak çalışmanın gözlemsel tasarımı nedeniyle, plastik parçacıklarının doğrudan nedensel olarak bu olaylara yol açtığı sonucuna varmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Solunum yoluyla alınan nanoplastiklerin akciğer dokusunda birikerek lokal inflamatuar yanıtı tetikleyebileceği, alveolar makrofaj fonksiyonunu bozabileceği ve uzun vadede kronik solunum yolu hastalıklarının seyrini olumsuz etkileyebileceği öne sürülmektedir. Özellikle önceden akciğer hastalığı bulunan bireylerde nanoplastik maruziyetinin, mevcut inflamatuar süreçleri şiddetlendirici bir çevresel etken olarak rol oynayabileceği değerlendirilmektedir (Ali vd., 2024). Bu alandaki kanıtların büyük bölümü hâlâ hayvan deneyleri ve

hücre kültürü çalışmalarına dayanmakta olup, insan popülasyonlarında solunum yoluyla maruziyetin uzun vadeli klinik sonuçlarını değerlendiren geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

5.4. Sindirim Sistemi ve Karaciğer Üzerine Etkileri

Ağız yoluyla alınan nanoplastiklerin bağırsak epitel bariyerinin geçirgenliğini artırabileceği, bağırsak mikrobiyota bileşimini değiştirebileceği ve bu yolla hem lokal hem de sistemik inflamasyona zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir. Bağırsaktan emilen parçacıkların portal dolaşım yoluyla karaciğere ulaşabildiği ve karaciğer hücrelerinde oksidatif stres belirteçlerinde ve enzim düzeylerinde değişikliklere yol açabildiği deneysel çalışmalarla desteklenmektedir (Preda vd., 2024). Bu bulgular, sindirim sisteminin yalnızca nanoplastiklerin vücuda giriş kapısı değil, aynı zamanda toksik etkinin doğrudan gözlemlendiği bir hedef organ sistemi olarak da değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

5.5. Endokrin Sistem ve Üreme Sağlığı Üzerine Etkileri

Nanoplastikler, kendi yapıları veya yüzeylerinde taşıdıkları ftalat ve bisfenol türevi katkı maddeleri aracılığıyla endokrin sistemi bozucu (endocrine disruptor) etkiler gösterebilmektedir. Güncel bir derlemede, nanoplastiklerin hormon reseptörlerine bağlanarak veya hormon sentez ve metabolizma yolaklarını etkileyerek tiroid fonksiyonunu, üreme hormonlarının düzeyini ve gelişimsel süreçleri bozabileceği; hayvan modellerinde sperm kalitesinde azalma, over rezervinde gerileme ve gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili bulgular bildirildiği özetlenmektedir (Tyc vd., 2025). Plastik parçacıklarının plasental dokuda gösterilmiş olması ve daha küçük boyuttaki nanoplastiklerin plasenta bariyerini geçme potansiyeli (Ragusa vd., 2021), bu endişeleri özellikle gebelik dönemi ve erken yaşam evreleri açısından daha da belirgin hâle getirmektedir; zira bu dönemlerdeki maruziyetin, organ sistemlerinin gelişimi üzerinde uzun vadeli ve geri dönüşü güç etkiler bırakma potansiyeli taşıdığı düşünülmektedir.

5.6. Nörolojik Etkiler

Beyin dokusunda mikro- ve nanoplastiklerin tespit edilmiş olması (Nihart vd., 2025), bu parçacıkların merkezi sinir sistemine ulaşabileceğine işaret etmesi bakımından alanın en dikkat çekici bulgularından biridir; ancak insanlarda kan-beyin bariyerini geçiş mekanizmalarının ve bu birikimin biyolojik sonuçlarının daha ayrıntılı olarak aydınlatılması gerekmektedir. Aynı çalışmada, demans tanısı bulunan bireylerin beyin dokusunda saptanan plastik yükünün sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olması, nanoplastik birikimi ile nörodejeneratif süreçler arasında olası bir ilişki bulunabileceği hipotezini gündeme getirmiştir; ancak yazarlar bu ilişkinin nedensel olup olmadığının, yani plastik birikiminin hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunun henüz netleşmediğini vurgulamaktadır. Nöroinflamasyon, oksidatif stres ve nöronal zar bütünlüğünün

bozulması, bu alanda öne sürülen olası mekanizmalar arasında sayılmaktadır (Ali vd., 2024).

5.7. Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkiler

Nanoplastiklerin bağışıklık hücreleri tarafından yabancı cisim olarak tanınması, makrofaj ve dendritik hücrelerin fonksiyonunu değiştirebilmekte, sitokin profilinde kaymaya yol açabilmekte ve bazı çalışmalarda kronik düşük düzeyli sistemik inflamasyon durumuyla ilişkilendirilmektedir. Bu durumun, obezite, tip 2 diyabet ve otoimmün hastalıklar gibi inflamasyonla seyreden kronik hastalıkların gelişimine veya seyrine katkıda bulunabileceği öne sürülmekle birlikte, bu ilişkinin insan popülasyonlarında doğrulanması için uzun soluklu, geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Ali vd., 2024; Preda vd., 2024).

6. Nanoplastiklerin Toplumsal ve Çevresel Boyutu

Nanoplastik kirliliği yalnızca bireysel sağlık riski olarak değil, aynı zamanda kuşaklar arası ve toplumsal bir sorun olarak da ele alınmalıdır. Plastik parçacıklarının plasental dokuda gösterilmiş olması (Ragusa vd., 2021), maruziyetin doğum öncesi dönemden başlayabileceğine işaret etmekte; bu da nanoplastik kirliliğinin etkilerinin bugünkü nüfusla sınırlı kalmayıp gelecek kuşakları da kapsayabileceği anlamına gelmektedir. Ayrıca, plastik atık üretimi ve geri dönüşüm altyapısındaki eşitsizlikler nedeniyle, düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan toplulukların genellikle daha yüksek düzeyde çevresel plastik kirliliğine maruz kaldığı bilinmektedir; bu durum nanoplastik maruziyetini aynı zamanda bir çevresel adalet meselesi hâline getirmektedir. Su, gıda ve hava gibi temel yaşam kaynaklarının neredeyse tamamında nanoplastik varlığının gösterilmiş olması (Qian vd., 2024; Thiele vd., 2023), bu sorunun bireysel tüketim tercihleriyle sınırlı kalamayacak, toplum ve politika düzeyinde ele alınması gereken bir halk sağlığı meselesi olduğunu göstermektedir.

7. Azaltma Stratejileri, Politika ve Gelecek Yönelimler

Nanoplastik maruziyetini azaltmaya yönelik çabalar birden fazla düzeyde ele alınmalıdır. Kaynak düzeyinde, tek kullanımlık plastik kullanımının sınırlandırılması, sentetik tekstillerden mikrolif salınımını azaltan filtrasyon teknolojilerinin çamaşır makinelerine entegre edilmesi ve gıda ambalajlarında plastik alternatiflerinin geliştirilmesi öne çıkan yaklaşımlar arasındadır. Su arıtma düzeyinde, gelişmiş filtrasyon ve membran teknolojilerinin içme suyu şebekelerinde ve şişeleme tesislerinde yaygınlaştırılması, bireysel maruziyeti azaltmada önemli bir rol oynayabilir (Jani ve Wu, 2025). Düzenleyici düzeyde ise, Avrupa Birliği'nin kasıtlı olarak eklenen mikroplastiklere yönelik kısıtlama kararları ve çeşitli ülkelerin gıda ve kozmetik ürünlerinde mikrokürecik kullanımını yasaklayan düzenlemeleri, sürecin başlangıç adımları olarak değerlendirilebilir; ancak nanoplastikler için standardize edilmiş ölçüm

yöntemlerinin ve güvenli maruziyet sınırlarının henüz uluslararası düzeyde belirlenmemiş olması, düzenleyici çerçevenin en önemli eksikliklerinden biri olmaya devam etmektedir.

Bilimsel açıdan öncelikli ihtiyaçlar arasında, nanoplastiklerin insan dokularındaki uzun vadeli birikim kinetiğinin aydınlatılması, doz-yanıt ilişkilerinin insan verileriyle ortaya konması, farklı polimer türleri ve boyut aralıklarının karşılaştırmalı toksisitesinin belirlenmesi ve özellikle gebelik, bebeklik ve çocukluk gibi kritik gelişim dönemlerindeki maruziyetin uzun dönemli sonuçlarını izleyen kohort çalışmalarının yürütülmesi sayılabilir. Marfella vd. (2024) tarafından ortaya konan kardiyovasküler risk artışı gibi bulguların başka popülasyonlarda ve farklı organ sistemlerinde de doğrulanması, nanoplastik maruziyetinin kabul edilebilir sınırlarının belirlenmesi açısından önümüzdeki yıllarda bilim insanlarının öncelikli gündemini oluşturacak gibi görünmektedir.

8. Sonuç

Nanoplastikler, bir zamanlar yalnızca çevresel bir kirletici olarak görülürken, son yıllarda geliştirilen analitik yöntemler sayesinde artık insan kanında, plasentasında, damar plaklarında ve beyin dokusunda doğrudan gösterilebilen, sistemik bir maruziyet kaynağı olarak kabul edilmektedir (Leslie vd., 2022; Ragusa vd., 2021; Marfella vd., 2024; Nihart vd., 2025). Beslenme, solunum ve daha sınırlı ölçüde dermal yollarla vücuda giren bu parçacıkların, oksidatif stres ve inflamasyon gibi temel mekanizmalar üzerinden kardiyovasküler, solunumsal, sindirimsel, endokrin, nörolojik ve immünolojik sistemleri etkileme potansiyeli taşıdığına dair kanıtlar hızla birikmektedir. Bununla birlikte, alandaki araştırmaların büyük bölümünün henüz gözlemsel veya deneysel aşamada olduğu, insan popülasyonlarında nedensellik ilişkisini kesin biçimde ortaya koyan uzun soluklu çalışmaların sınırlı sayıda bulunduğu da unutulmamalıdır. Mevcut bulgular, ihtiyatlılık ilkesi çerçevesinde, hem bireysel düzeyde maruziyeti azaltıcı önlemlerin hem de kaynağında plastik kirliliğini sınırlandıran toplumsal ve düzenleyici politikaların vakit geçirilmeden hayata geçirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Nanoplastiklerin insan yaşamına etkisi, önümüzdeki yıllarda halk sağlığı, toksikoloji ve çevre bilimleri alanlarının kesişiminde giderek daha fazla araştırma çabası gerektirecek bir konu olmaya devam edecektir.

Kaynakça

Ali, N., Katsouli, J., Marczylo, E. L., Gant, T. W., Wright, S., & Bernardino de la Serna, J. (2024). The potential impacts of micro-and-nano plastics on various organ systems in humans. *eBioMedicine, 99*, Article 104901. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104901

Brits, M., van Velzen, M. J. M., Sefiloglu, F. Ö., Scibetta, L., Groenewoud, Q., García-Vallejo, J. J., Vethaak, A. D., Brandsma, S. H., & Lamoree, M. H. (2024). Quantitation of micro and nanoplastics in human blood by pyrolysis-gas chromatography–mass spectrometry. *Microplastics and Nanoplastics, 4*(1), Article 12. https://doi.org/10.1186/s43591-024-00090-w

Jani, V., & Wu, S. (2025). Nanoplastics (NPs): Environmental presence, ecological implications, and mitigation approaches. *Microplastics, 4*(3), Article 48. https://doi.org/10.3390/microplastics4030048

Leslie, H. A., van Velzen, M. J. M., Brandsma, S. H., Vethaak, A. D., García-Vallejo, J. J., & Lamoree, M. H. (2022). Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. *Environment International, 163*, Article 107199. https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107199

Marfella, R., Prattichizzo, F., Sardu, C., Fulgenzi, G., Graciotti, L., Spadoni, T., D'Onofrio, N., Scisciola, L., La Grotta, R., Frigé, C., Pellegrini, V., Municinò, M., Siniscalchi, M., Spinetti, F., Vigliotti, G., Vecchione, C., Carrizzo, A., Accarino, G., Squillante, A., … Paolisso, G. (2024). Microplastics and nanoplastics in atheromas and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine, 390*(10), 900–910. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309822

Nihart, A. J., Garcia, M. A., El Hayek, E., Liu, R., Olewine, M., Kingston, J. D., Castillo, E. F., Gullapalli, R. R., Howard, T., Bleske, B., Scott, J., González-Estrella, J., Gross, J. M., Spilde, M., Adolphi, N. L., Gallego, D. F., Jarrell, H. S., Dvorscak, G., Zuluaga-Ruiz, M. E., West, A. B., & Campen, M. J. (2025). Bioaccumulation of microplastics in decedent human brains. *Nature Medicine, 31*(4), 1114–1119. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03453-1

Preda, O.-T., Vlasceanu, A.-M., Andreescu, C. V., Tsatsakis, A., Mezhuev, Y., Negrei, C., & Baconi, D. L. (2024). Health implications of widespread micro- and nanoplastic exposure: Environmental prevalence, mechanisms, and biological impact on humans. *Toxics, 12*(10), Article 730. https://doi.org/10.3390/toxics12100730

Qian, N., Ding, H., Benedetti, T. M., Gao, X., Li, X., Chen, Q., Sengupta, P., Yang, B., & Min, W. (2024). Rapid single-particle chemical imaging of nanoplastics by SRS microscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 121*(3), Article e2300582121. https://doi.org/10.1073/pnas.2300582121

Ragusa, A., Svelato, A., Santacroce, C., Catalano, P., Notarstefano, V., Carnevali, O., Papa, F., Rongioletti, M. C. A., Baiocco, F., Draghi, S., D'Amore, E., Rinaldo, D., Matta, M., & Giorgini, E. (2021). Plasticenta: First evidence of microplastics in human placenta. *Environment International, 146*, Article 106274. https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106274

Thiele, C. J., Grange, L. J., Haggett, E., Hudson, M., Hudson, P., Russell, A. E., & Zapata-Restrepo, L. M. (2023). Microplastics in European sea salts – An example of exposure through consumer choice and of interstudy methodological discrepancies. *Ecotoxicology and Environmental Safety, 255*, Article 114782. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114782

Tyc, H. J., Kłodnicka, K., Teresińska, B., Karpiński, R., Flieger, J., & Baj, J. (2025). Micro- and nanoplastics as disruptors of the endocrine system—A review of the threats and consequences associated with plastic exposure. *International Journal of Molecular Sciences, 26*(13), Article 6156. https://doi.org/10.3390/ijms26136156

BÖLÜM 42

Migren Tedavisinde Güncel Gelişmeler ve Gelecek Perspektifleri

Ece Köse[1]

[1] Bucak Devlet Hastanesi, ORCID: 0009-0000-9273-8253

1. Giriş

Migren, tekrarlayan baş ağrısı atakları ve bunlara eşlik eden nörolojik, gastrointestinal ve otonom belirtilerle karakterize, toplumda en sık görülen primer baş ağrısı bozukluklarından biridir. Dünya genelinde yaklaşık her yedi kişiden birini etkileyen bu hastalık, yalnızca yüksek prevalansı nedeniyle değil, aynı zamanda bireylerin günlük yaşam aktiviteleri, iş gücü kaybı ve yaşam kalitesi üzerindeki belirgin olumsuz etkileri nedeniyle de önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Küresel Hastalık Yükü çalışmalarında migren, özellikle çalışma çağındaki erişkinlerde engelliliğe neden olan başlıca nörolojik hastalıklar arasında yer almakta; çocuk ve ergen popülasyonunda ise en yüksek hastalık yüküne sahip nörolojik hastalık olarak bildirilmektedir (1,2). Son otuz yılda yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, migren prevalansının birçok bölgede artış eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur; özellikle kadınlarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde bu artış daha belirgindir (3,4). Hormonal faktörler, genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler ve yaşam tarzı özellikleri hastalığın görülme sıklığını ve klinik seyrini etkileyen temel belirleyiciler arasında yer almaktadır (5,6). Güncel projeksiyonlar, nüfusun yaşlanması ve tanı olanaklarının gelişmesine paralel olarak önümüzdeki yıllarda migrene bağlı sağlık yükünün artmaya devam edeceğini öngörmektedir (3). Bu nedenle erken tanı, etkili koruyucu tedavi ve bireyselleştirilmiş hasta yönetimi, modern migren bakımının temel bileşenleri olarak kabul edilmektedir (7).

Migren patofizyolojisine ilişkin bilgi birikimindeki ilerlemeler, hastalığın yalnızca vasküler kökenli olmadığını; trigeminovasküler sistem aktivasyonu, kortikal yayılan depresyon, periferik ve santral duyarlılaşma ile nöroinflamatuvar mekanizmaların birlikte rol aldığı karmaşık bir nörobiyolojik süreç olduğunu ortaya koymuştur (8,9). Özellikle kalsitonin gen ilişkili peptidin (calcitonin gene-related peptide, CGRP) migren atağının oluşumu ve sürdürülmesindeki merkezi rolünün ortaya konulması, hastalığa özgü ilk hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine öncülük etmiştir (10,11). Günümüzde CGRP veya reseptörünü hedefleyen monoklonal antikorlar ile küçük moleküllü CGRP reseptör antagonistleri (gepantlar), migren tedavisinde en önemli yenilikler arasında yer almaktadır (12,13).

Buna rağmen migren yönetiminde çözüm bekleyen birçok sorun devam etmektedir. Tanıdaki gecikmeler, uygun olmayan akut ilaç kullanımı, ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrıları, tedaviye erişimdeki eşitsizlikler ve yüksek maliyetli biyolojik ajanlara ulaşım güçlükleri, klinik pratiğin önemli sorunları arasında yer almaktadır (7,14,15). Ayrıca mevcut tedavilere verilen bireysel yanıtların değişken olması, tedavi seçiminde güvenilir biyobelirteçlere olan gereksinimi artırmaktadır (1,16). Bu nedenle günümüzde migren araştırmaları yalnızca yeni ilaçların geliştirilmesine değil, aynı zamanda tedavi yanıtını öngörebilecek biyolojik belirteçlerin tanımlanmasına, nörogörüntüleme

yöntemlerinin klinik uygulamaya entegrasyonuna ve kişiselleştirilmiş tedavi algoritmalarının oluşturulmasına odaklanmaktadır (1,17).

Bu bölümde migren tedavisindeki güncel farmakolojik yaklaşımlar, hedefe yönelik biyolojik tedaviler, yeni gelişmekte olan terapötik stratejiler ve gelecekte klinik uygulamayı şekillendirmesi beklenen araştırma alanları güncel literatür doğrultusunda kapsamlı olarak ele alınacaktır. (18,19)

2. Migren Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Migren tedavisinde temel amaç, atak sıklığını ve şiddetini azaltmanın yanı sıra hastaların günlük yaşam aktivitelerini, iş gücü verimliliğini ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Güncel tedavi yaklaşımı, yalnızca ağrının kontrol altına alınmasını değil, aynı zamanda kronikleşmenin önlenmesini, ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısının engellenmesini ve eşlik eden komorbid hastalıkların uygun şekilde yönetilmesini hedefleyen bütüncül bir anlayışa dayanmaktadır (20). Tedavi planı oluşturulurken atak sıklığı, baş ağrısının şiddeti, eşlik eden semptomlar, komorbiditeler, daha önce kullanılan tedavilere verilen yanıt ve hastanın bireysel beklentileri birlikte değerlendirilmelidir.

2.1. Akut Atak Tedavisi

Akut migren tedavisinde amaç, ağrının mümkün olan en kısa sürede kontrol altına alınması, eşlik eden bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi gibi semptomların giderilmesi ve hastanın normal günlük aktivitelerine dönüşünün sağlanmasıdır (20). Hafif ve orta şiddetteki ataklarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve parasetamol çoğu zaman yeterli klinik yanıt sağlayabilirken, orta ve şiddetli ataklarda triptanlar günümüzde standart özgül tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Erken dönemde başlanan uygun akut tedavinin hem ağrı kontrolünü artırdığı hem de santral duyarlılaşmanın gelişimini sınırlayabileceği bildirilmektedir (11,19).

Triptanlar yüksek etkinlik göstermelerine rağmen koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve kontrolsüz hipertansiyon gibi vazokonstriktör etkinin risk oluşturabileceği durumlarda kullanımları kısıtlanmaktadır. Ayrıca sık akut ilaç kullanımı, zaman içerisinde ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı gelişimine katkıda bulunabilmektedir (14). Bu nedenle akut tedavi planlanırken aylık ilaç kullanım sıklığının izlenmesi ve gerektiğinde koruyucu tedaviye geçişin değerlendirilmesi önem taşımaktadır (20).

Akut atak tedavisinde non-farmakolojik stratejiler — karanlık ve sessiz ortamda dinlenme, soğuk kompres uygulaması, tetikleyici faktörlerden kaçınma ve kafein alımının sınırlandırılması — farmakolojik tedaviye ek olarak hastaların büyük çoğunluğunda semptom kontrolünü destekleyen yardımcı bileşenlerdir (1,21).

2.2. Koruyucu Tedavi

Koruyucu tedavi; sık migren atağı yaşayan, uzun süren veya ağır ataklar nedeniyle yaşam kalitesi belirgin bozulan, akut tedavilere yetersiz yanıt veren ya da ilaç aşırı kullanım riski bulunan hastalarda önerilmektedir (20). Amaç yalnızca aylık migren gün sayısını azaltmak değil, aynı zamanda atakların şiddetini hafifletmek, akut ilaç gereksinimini azaltmak ve hastalığın kronik migrene ilerlemesini önlemektir (22).

Uzun yıllar boyunca migren profilaksisinde beta blokerler, antiepileptik ilaçlar, trisiklik antidepresanlar ve kalsiyum kanal blokerleri yaygın olarak kullanılmıştır. Bu ajanların etkinliği birçok randomize çalışma ile gösterilmiş olmakla birlikte, sedasyon, kilo değişikliği, bilişsel yan etkiler, hipotansiyon ve tedaviye uyumu azaltan diğer advers etkiler nedeniyle uzun dönem kullanımda çeşitli güçlüklerle karşılaşılabilmektedir. Bunun yanı sıra söz konusu ilaçların migrene özgü geliştirilmemiş olması, tedavi başarısında bireyler arasında belirgin farklılıklara yol açmaktadır (20,23).

Kronik migren tedavisinde onabotulinumtoxinA, özellikle PREEMPT çalışmaları sonrasında önemli bir tedavi seçeneği hâline gelmiştir. Perikraniyal kaslara belirli anatomik noktalardan uygulanan botulinum toksin enjeksiyonlarının periferik nosiseptif nöropeptid salınımını azaltarak trigeminovasküler sistem aktivasyonunu baskıladığı düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda aylık baş ağrısı gün sayısını azaltması, akut ilaç kullanımını düşürmesi ve yaşam kalitesini artırması nedeniyle kronik migren profilaksisinde güçlü kanıt düzeyine sahip tedaviler arasında kabul edilmektedir (22,24).

2.3. Pediyatrik ve Ergen Popülasyonunda Tedavi

Çocukluk ve ergenlik çağı migreni, yetişkin migreninden farklı klinik özellikler gösterir ve tedavi stratejilerinde önemli ayarlamalar gerektirir (4,25). Önleyici tedavi olarak propranolol ve topiramat gibi konvansiyonel ajanlar küçük ölçekli çalışmalara dayanarak kullanılmaktadır; ancak yan etki profili ve uzun süreli güvenlilik verilerindeki belirsizlikler, bu popülasyonda tedavi seçimini güçleştirmektedir (26). CGRP monoklonal antikorlarına ilişkin pediatrik farmakokinetik ve güvenlilik çalışmaları devam etmekle birlikte, henüz pediatrik endikasyon onayı bulunmamaktadır (17,26). Akut atak tedavisinde ise ibuprofen ve sumatriptan nasal sprey gibi seçenekler daha geniş bir kanıt temeline sahiptir (25). Bu nedenle pediatrik migren yönetiminde farmakolojik olmayan yaklaşımlar — uyku hijyeni, stres yönetimi, biofeedback ve bilişsel davranışçı terapi — özellikle birinci basamakta ön plana çıkmaktadır (21,27).

2.4. Gebelik ve Emzirme Döneminde Tedavi

Gebelik planlayan, gebe veya emziren kadınlarda migren tedavisi özellikle dikkatli bir risk-yarar değerlendirmesi gerektirmektedir (19). Akut atak tedavisinde parasetamol ilk basamakta tercih edilen ajan olup, kısa süreli NSAİİ

kullanımı ikinci trimesterde sınırlı koşullarda değerlendirilebilir; triptanlar ise klinik verilerin artmasıyla birlikte gerektiğinde dikkatli biçimde kullanılabilmektedir (20). Koruyucu tedavide beta blokerler ve bazı antiepileptik ajanlar teratojenite riski nedeniyle gebelikte kontrendike olup, CGRP monoklonal antikorları ve gepantlar için yeterli düzeyde gebelik güvenlilik verisi henüz mevcut değildir; bu nedenle gebelik planı olan hastalarda bu ajanların kullanımından kaçınılması veya kesilme zamanlamasının bireysel olarak planlanması önerilmektedir (26,28,29). Emzirme döneminde ise ilaçların süte geçiş oranlarına göre risk değerlendirmesi yapılmalı ve gerektiğinde emzirme ile tedavi zamanlaması arasında uygun bir program oluşturulmalıdır (19).

2.5. Maliyet-Etkinlik Perspektifi

Yeni nesil hedefe yönelik tedavilerin getirdiği en önemli kısıtlamalardan biri maliyet ve erişilebilirliktir (14,15). Anti-CGRP monoklonal antikorları ve gepantlar konvansiyonel profilaktik ajanlardan belirgin biçimde daha yüksek fiyat etiketine sahip olup, birçok ülkede geri ödeme kapsamı sınırlıdır (7,30). Bu ilaçların uzun vadeli maliyet-etkinliği; ilaç aşırı kullanım baş ağrısının azalması, iş gücü kaybının düşmesi, acil servis başvurularının azalması ve yaşam kalitesinin yükselmesi gibi dolaylı kazanımlar üzerinden değerlendirilmektedir (31,32). Sağlık ekonomisi analizleri, biyolojik tedavilerin birinci basamak başarısızlığı sonrasında başlatılmasının maliyet-etkin bir yaklaşım olduğunu desteklemekle birlikte, geri ödeme koşullarının ülkeden ülkeye önemli farklılıklar göstermesi sağlıkta eşitliği olumsuz etkilemektedir (14,15). Bu nedenle klinik karar verme sürecinde bireysel hasta yanıtı, hastalık yükü, komorbidite durumu ve yerel sağlık politikaları birlikte değerlendirilmelidir (7,11).

3. Anti-CGRP Monoklonal Antikorları

Migren patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, kalsitonin gen ilişkili peptidin trigeminovasküler sistem içerisindeki merkezi rolünün ortaya konulması, hastalığa özgü ilk hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır (9,28). CGRP; periferik ve santral nosiseptif iletimin düzenlenmesi, nörojenik inflamasyonun başlatılması, meningeal vazodilatasyon ve ağrı sinyallerinin sürdürülmesinde temel nöropeptidlerden biridir (8,33). Bu nedenle CGRP'nin kendisini veya reseptörünü hedefleyen monoklonal antikorlar, migren profilaksisinde son yılların en önemli terapötik gelişmeleri arasında yer almaktadır (11,13).

Günümüzde klinik kullanıma giren dört monoklonal antikor bulunmaktadır (28). Erenumab CGRP reseptörünü hedeflerken, fremanezumab, galcanezumab ve eptinezumab doğrudan CGRP ligandına bağlanarak biyolojik etkisini engellemektedir. Bu ajanların tamamı epizodik ve/veya kronik migren profilaksisinde randomize kontrollü çalışmalarla etkinliği gösterilmiş

tedavilerdir (12,24). Ayda bir veya üç ayda bir uygulanabilmeleri, düşük ilaç etkileşimi potansiyelleri ve yüksek hasta uyumu sağlamaları, geleneksel profilaktik tedavilere göre önemli avantajlar sunmaktadır (28,34).

Faz III klinik çalışmalar ve bunları izleyen gerçek yaşam verileri, anti-CGRP tedavilerinin aylık migren gün sayısını anlamlı düzeyde azalttığını, akut ağrı kesici kullanımını düşürdüğünü ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermektedir (17,23). Ayrıca bu tedavilerin, daha önce birden fazla koruyucu tedaviden yeterli fayda görmeyen veya yan etkiler nedeniyle tedaviyi sürdüremeyen hastalarda da etkili olduğu bildirilmiştir (11,23). Klinik yararın ilk haftalarda başlayabilmesi ve uzun dönem tedavide devam edebilmesi, bu ilaçların önemli üstünlüklerinden biridir (28).

Tablo 1. Anti-CGRP Monoklonal Antikorlarının Karşılaştırması

Özellik	**Erenumab**	**Fremanezumab**	**Galcanezumab**	**Eptinezumab**
Hedef	CGRP reseptörü	CGRP ligandı	CGRP ligandı	CGRP ligandı
Uygulama yolu	Subkütan	Subkütan	Subkütan	İntravenöz
Uygulama sıklığı	4 haftada bir	4 haftada bir veya 12 haftada bir	4 haftada bir	12 haftada bir
Epizodik migren	Onaylı	Onaylı	Onaylı	Onaylı
Kronik migren	Onaylı	Onaylı	Onaylı	Onaylı
Öne çıkan yan etkiler	Enjeksiyon yeri reaksiyonu, konstipasyon	Enjeksiyon yeri reaksiyonu	Enjeksiyon yeri reaksiyonu	İnfüzyon reaksiyonları, nazofarenjit

Güvenlilik açısından değerlendirildiğinde, anti-CGRP monoklonal antikorları genel olarak iyi tolere edilmektedir (17,28). En sık bildirilen yan etkiler enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, hafif üst solunum yolu enfeksiyonları ve kabızlık olup, ciddi advers olaylar oldukça nadirdir. Bununla birlikte gebeler, emziren kadınlar ve ciddi kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerde uzun dönem güvenlilik verileri henüz sınırlıdır (17,19). Bu nedenle tedavi kararı verilirken hasta özellikleri dikkatle değerlendirilmeli ve olası riskler bireysel olarak göz önünde bulundurulmalıdır (28).

Uluslararası baş ağrısı kılavuzları, anti-CGRP monoklonal antikorlarını özellikle en az iki farklı koruyucu tedaviye rağmen yeterli klinik yanıt alınamayan veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda güçlü bir seçenek olarak önermektedir (20,28). Bununla birlikte son yıllarda yayımlanan bazı görüş bildirileri, uygun hasta grubunda bu ajanların daha erken tedavi basamaklarında kullanılmasının hem yaşam kalitesi hem de sağlık ekonomisi açısından yararlı olabileceğini ileri sürmektedir (7,11). Bu yaklaşımın rutin uygulamaya

girebilmesi için uzun dönem etkinlik ve maliyet-etkinlik çalışmalarının artmasına ihtiyaç bulunmaktadır (15,23).

Gerçek yaşam çalışmalarının sayısındaki artış, anti-CGRP tedavilerinin yalnızca kontrollü klinik araştırmalarda değil, günlük klinik uygulamada da yüksek etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır (23,34). Bununla birlikte farklı monoklonal antikorlar arasında doğrudan karşılaştırmalı çalışmaların sınırlı olması, belirli hasta gruplarında hangi ajanın öncelikle tercih edilmesi gerektiği konusunda kesin öneriler yapılmasını güçleştirmektedir (24). Önümüzdeki yıllarda farklı biyolojik ajanların karşılaştırıldığı prospektif çalışmaların, tedavi algoritmalarının daha da netleşmesine katkı sağlaması beklenmektedir (30,32).

Tedaviye yanıtın önceden öngörülebilmesi, migren yönetimindeki en önemli araştırma alanlarından biridir (1,16). Klinik özelliklerin yanı sıra genetik belirteçler, dolaşımdaki CGRP düzeyleri, nörogörüntüleme bulguları ve diğer biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesiyle geliştirilecek öngörü modelleri, gelecekte anti-CGRP tedavilerinin daha doğru hasta grubunda kullanılmasını sağlayabilir (35,36). Böylece gereksiz tedavi maliyetlerinin azaltılması, tedavi başarısının artırılması ve kişiselleştirilmiş migren yönetiminin güçlendirilmesi mümkün olacaktır (7,11).

4. Gepantlar ve Ditanlar

4.1. Gepantlar

Gepantlar, küçük moleküllü CGRP reseptör antagonistleri olup migren atağının oluşumunda kritik rol oynayan CGRP sinyal yolunu inhibe ederek etki göstermektedir (13,33). Monoklonal antikorlardan farklı olarak oral yoldan kullanılmaları, hızlı etki başlangıçları ve vazokonstriktör özellik göstermemeleri bu ilaç grubunun en önemli avantajlarıdır (28,37). Özellikle koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık nedeniyle triptan kullanamayan bireylerde güvenli bir alternatif oluşturmaktadır (19,37).

Klinik uygulamada en fazla deneyim bulunan gepantlar rimegepant, ubrogepant, atogepant ve zavegepanttır (38–41). Rimegepant hem akut migren tedavisinde hem de epizodik migren profilaksisinde kullanılabilen ilk oral CGRP antagonisti olması nedeniyle tedavi algoritmalarında önemli bir yere sahiptir (38). Atogepant ise koruyucu tedavi amacıyla geliştirilmiş olup özellikle sık atak geçiren hastalarda aylık migren gün sayısını azaltmada etkinliği gösterilmiştir (23,40). Ubrogepant ve intranazal zavegepant ise akut atak tedavisinde etkili seçenekler arasında yer almaktadır (39,41).

Randomize kontrollü çalışmalar, gepantların plaseboya kıyasla iki saat içerisinde ağrısızlık oranlarını artırdığını, en rahatsız edici semptomların düzelmesini sağladığını ve fonksiyonel iyileşmeyi desteklediğini göstermektedir (37–41). Bunun yanında ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı geliştirme potansiyellerinin klasik akut tedavilere göre daha düşük olabileceğine

ilişkin veriler giderek artmaktadır (29). Ancak bu konuda uzun dönem prospektif çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç devam etmektedir (29,37).

Gepantların en sık bildirilen yan etkileri bulantı, hafif yorgunluk, ağız kuruluğu ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (29,37). Ciddi advers olaylar oldukça nadir görülmektedir (29). Bununla birlikte gebelik, emzirme dönemi ve ileri karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanımına ilişkin veriler sınırlı olduğundan dikkatli hasta seçimi önerilmektedir (19,29).

Tablo 2. Gepantların Farmakolojik Karşılaştırması

Özellik	Rimegepant	Ubrogepant	Atogepant	Zavegepant
Endikasyon	Akut + profilaktik	Akut	Profilaktik	Akut
Uygulama yolu	Oral	Oral	Oral	İntranazal
Sıklık	Gerektiğinde (akut); günde bir (profilaksi)	Gerektiğinde	Günde bir	Gerektiğinde
Belirgin kontrendikasyon	İleri hepatik yetmezlik	İleri hepatik yetmezlik	İleri hepatik yetmezlik	Lokal nazal irritasyon
Başlıca yan etkiler	Bulantı	Bulantı, somnolans	Bulantı, konstipasyon	Nazal rahatsızlık, disguzi

4.2. Ditanlar

Ditanlar, serotonin 5-HT1F reseptör agonistleri olup migren tedavisinde geliştirilen yeni bir ilaç grubudur (37,42). Bu grubun ilk temsilcisi olan lasmiditan, vazokonstriktör etki oluşturmaksızın trigeminal ağrı yollarını inhibe ederek etki göstermektedir. Bu özelliği nedeniyle kardiyovasküler hastalığı bulunan ve triptan kullanamayan hastalarda önemli bir alternatif olarak değerlendirilmektedir (19,37).

Klinik çalışmalarda lasmiditanın orta ve şiddetli migren ataklarında ağrısızlık oranlarını artırdığı ve eşlik eden fotofobi, fonofobi ile bulantı gibi semptomların gerilemesine katkı sağladığı gösterilmiştir (37). Bununla birlikte santral sinir sistemine geçişi nedeniyle baş dönmesi, uyku hâli ve dikkat azalması gibi santral yan etkiler diğer akut migren tedavilerine göre daha sık bildirilmektedir (37). Bu nedenle ilaç kullanımından sonraki ilk saatlerde araç kullanımı ve dikkat gerektiren aktiviteler önerilmemektedir (20,37).

4.3. Klinik Uygulamadaki Yeri

Güncel uluslararası kılavuzlar, gepantlar ve ditanları özellikle triptan tedavisinden fayda görmeyen, triptan kullanımına kontrendikasyonu bulunan veya klasik akut tedavileri tolere edemeyen hastalarda önemli alternatifler olarak değerlendirmektedir (20,37–41). Bununla birlikte yüksek maliyetleri ve birçok ülkede geri ödeme kapsamlarının sınırlı olması, bu ajanların yaygın kullanımını

kısıtlayan temel faktörler arasında yer almaktadır (7,14,15). Gerçek yaşam verilerinin artmasıyla birlikte hangi hasta grubunun hangi ajanlardan daha fazla fayda göreceğinin daha net belirlenmesi beklenmektedir (31,32).

Gelecekte gepantların monoklonal antikorlarla ardışık veya kombine kullanımına ilişkin çalışmaların artması beklenmektedir (33,34). Ayrıca farklı CGRP hedefli ajanlar arasında geçiş stratejileri, tedavi süresi ve maliyet-etkinlik analizleri de migren araştırmalarının öncelikli konuları arasında yer almaktadır (7,15). Bu gelişmeler, akut ve koruyucu tedavinin birlikte planlandığı daha esnek ve kişiselleştirilmiş tedavi algoritmalarının oluşturulmasına katkı sağlayacaktır (30,34).

5. Nöromodülasyon Tedavileri

Migren tedavisinde farmakolojik seçeneklerde yaşanan önemli gelişmelere rağmen, bazı hastalarda yeterli klinik yanıt elde edilememekte veya ilaçlara bağlı yan etkiler nedeniyle tedavinin sürdürülmesi güçleşmektedir (43,44). Bu durum, farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarına olan ilgiyi artırmış ve son yıllarda nöromodülasyon yöntemleri migren yönetiminin önemli bileşenlerinden biri hâline gelmiştir. Nöromodülasyon, periferik veya santral sinir sisteminin elektriksel ya da manyetik uyarılması yoluyla ağrı iletim yollarının düzenlenmesini amaçlayan tedavi yöntemlerini kapsamaktadır (44). Özellikle invaziv olmayan cihazların geliştirilmesiyle birlikte bu yöntemlerin uygulanabilirliği ve hasta kabulü belirgin şekilde artmıştır (43,44).

5.1. Noninvaziv Vagus Sinir Stimülasyonu (nVNS)

Noninvaziv vagus sinir stimülasyonu, servikal vagus sinirine transkütan elektriksel uyarı verilmesi esasına dayanmaktadır (43). Deneysel çalışmalar, vagus siniri uyarısının trigeminovasküler sistem aktivitesini baskıladığını, nöroinflamasyonu azalttığını ve ağrı modülasyonunda rol oynayan beyin sapı merkezlerini etkileyebildiğini göstermektedir (43,44). Klinik araştırmalarda nVNS'nin hem akut migren atağında hem de koruyucu tedavide belirli hasta gruplarında yararlı olabileceği bildirilmiştir (43). Özellikle ilaç kullanımını azaltma isteği olan veya farmakolojik tedavilere kontrendikasyonu bulunan hastalarda uygun bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (43,44).

5.2. Tek Darbeli Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (sTMS)

Tek darbeli transkraniyal manyetik stimülasyon, kortikal yayılan depresyonun baskılanması amacıyla geliştirilen noninvaziv bir nöromodülasyon yöntemidir (44). Aura ile seyreden migren patofizyolojisinde kortikal yayılan depresyonun önemli rol oynadığı göz önüne alındığında, sTMS özellikle migren aurasının erken döneminde uygulandığında klinik yarar sağlayabilmektedir (44,45). Çalışmalar, uygun hasta seçimi yapıldığında atak şiddetini azaltabildiğini ve bazı olgularda atak gelişimini önleyebildiğini

göstermektedir (43,44). Bununla birlikte etkinliğin hasta grupları arasında değişken olması nedeniyle daha geniş örneklemeli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (43).

5.3. Dıştan Uygulanan Trigeminal Sinir Stimülasyonu (eTNS)

Dıştan uygulanan trigeminal sinir stimülasyonu, supraorbital sinirin transkütan elektriksel uyarılması esasına dayanmaktadır (43). Bu yöntem, trigeminal ağrı yollarındaki nöronal uyarılabilirliği azaltarak migren ataklarının sıklığını düşürmeyi hedeflemektedir (43,44). Randomize kontrollü çalışmalarda özellikle epizodik migren hastalarında atak sıklığında anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir (43). Tedavinin noninvaziv olması, ciddi yan etkilerin oldukça nadir görülmesi ve ev ortamında uygulanabilmesi önemli avantajları arasında yer almaktadır (43,44).

5.4. Uzaktan Elektriksel Nöromodülasyon

Son yıllarda geliştirilen uzaktan elektriksel nöromodülasyon cihazları, üst ekstremiteye uygulanan elektriksel uyarılar aracılığıyla santral ağrı inhibitör sistemlerini aktive etmeyi amaçlamaktadır (43,44). Bu yaklaşımın temelinde koşullu ağrı modülasyonu mekanizmasının uyarılması yer almaktadır (44). Klinik çalışmalarda REN uygulamasının akut migren tedavisinde ağrı şiddetini azaltabildiği ve ilaç gereksinimini düşürebildiği gösterilmiştir (43,44). Mobil uygulamalarla entegre çalışabilmesi ve evde kullanılabilmesi, bu yöntemin dijital sağlık uygulamaları açısından dikkat çekici özellikleri arasında yer almaktadır (18,44).

5.5. Klinik Uygulamadaki Yeri

Güncel uluslararası kılavuzlar, nöromodülasyon yöntemlerini özellikle farmakolojik tedavilere yetersiz yanıt veren, ilaç yan etkileri nedeniyle tedaviye devam edemeyen veya ilaç kullanımını sınırlamak isteyen hastalarda tamamlayıcı seçenekler olarak değerlendirmektedir (43,44). Bununla birlikte mevcut çalışmaların önemli bir kısmı sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip olup, farklı cihazların doğrudan karşılaştırıldığı yüksek kaliteli randomize çalışmaların sayısı henüz yetersizdir (43). Ayrıca cihaz maliyetleri, erişilebilirlik ve geri ödeme politikalarındaki farklılıklar bu yöntemlerin yaygın kullanımını etkileyen önemli faktörlerdir (15,44).

Tablo 3. Nöromodülasyon Yöntemlerinin Karşılaştırması

Yöntem	Hedef	Uygulama Yeri	Endikasyon	Kanıt Düzeyi
nVNS	Servikal vagus siniri	Boyun	Akut + profilaktik	Orta düzey (43)
sTMS	Oksipital korteks	Kafa derisi	Auralı migren	Orta düzey (44)
eTNS	Supraorbital sinir	Alın	Epizodik profilaksi	Orta düzey (43)
REN	Üst ekstremite periferik sinirler	Kol	Akut atak	Orta düzey (44)

Gelecekte yapay zekâ destekli dijital sağlık platformları ile nöromodülasyon cihazlarının entegrasyonu, hastaların atak özelliklerine göre kişiselleştirilmiş tedavi uygulanmasına olanak sağlayabilir (18,46). Giyilebilir teknolojiler aracılığıyla gerçek zamanlı fizyolojik verilerin değerlendirilmesi ve nörostimülasyon parametrelerinin otomatik olarak optimize edilmesi, migren yönetiminde yeni bir dönemin başlangıcını oluşturabilir (44,46). Bu nedenle nöromodülasyon yöntemlerinin yalnızca alternatif tedavi seçenekleri olarak değil, bütüncül migren yönetiminin önemli bir bileşeni olarak değerlendirilmesi beklenmektedir (43,44).

6. Gelecekteki Moleküler Hedefler ve Yeni Tedavi Yaklaşımları

Migren tedavisinde CGRP hedefli ajanların elde ettiği başarı, hastalığın biyolojik mekanizmalarının daha ayrıntılı araştırılmasına ivme kazandırmıştır (13,47). Bunun sonucunda yalnızca CGRP değil, migren patofizyolojisinde rol oynayan birçok farklı nöropeptid, nörotransmitter ve inflamatuvar yolak yeni tedavi hedefleri olarak değerlendirilmektedir (42,47). Gelecekte migren yönetiminin, tek bir molekülü hedefleyen yaklaşımlardan çoklu biyolojik yolakların birlikte değerlendirildiği kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine doğru evrilmesi beklenmektedir (1,30).

6.1. PACAP Yolağı

Pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptid, migren patofizyolojisinde en fazla araştırılan yeni moleküler hedeflerden biridir (42,47). Deneysel ve klinik çalışmalar, PACAP infüzyonunun duyarlı bireylerde migren benzeri atakları tetikleyebildiğini göstermiştir (47). Ayrıca trigeminal ganglion, beyin sapı ve meningeal damarlar üzerindeki etkileri nedeniyle ağrı iletiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (42,47).

Son yıllarda geliştirilen PACAP veya PAC1 reseptörünü hedalfleyen monoklonal antikorlar umut verici sonuçlar vermiş olsa da, bugüne kadar elde edilen klinik veriler CGRP hedefli tedaviler kadar güçlü değildir (42,47). Bununla birlikte PACAP yolağının özellikle anti-CGRP tedavilerine yetersiz

yanıt veren hasta gruplarında alternatif bir hedef olabileceği düşünülmektedir (47). Bu nedenle devam eden Faz II ve Faz III çalışmalarının sonuçları büyük ilgiyle beklenmektedir (42,47).

6.2. Amilin ve AMY1 Reseptörleri

Son yıllarda dikkat çeken bir diğer hedef amilin reseptör sistemidir (1,42). Amilin ile CGRP arasında yapısal benzerlik bulunması nedeniyle her iki sistemin migren gelişiminde ortak mekanizmalar üzerinden etkili olabileceği ileri sürülmektedir (1,42). Özellikle AMY1 reseptörünün trigeminovasküler sistemdeki rolünü araştıran çalışmalar, bu reseptörü hedefleyen antagonistlerin tedaviye dirençli migren hastalarında yeni bir seçenek oluşturabileceğini göstermektedir (1,42).

CGRP ve amilin sistemlerinin birlikte baskılanmasının sinerjik etki oluşturabileceği düşünülmekte olup, gelecekte geliştirilecek çift hedefli ajanlar migren profilaksisinde yeni bir tedavi yaklaşımı sağlayabilir (42,47).

6.3. Diğer Nöropeptidler

Migren araştırmalarında vasoaktif intestinal peptid, nitrik oksit, hipokretin/oreksin sistemi, adenozin ve çeşitli inflamatuvar sitokinler de potansiyel terapötik hedefler olarak değerlendirilmektedir (1,42). Özellikle oreksin sisteminin uyku düzeni ile migren arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek önemli biyolojik mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (1,42). Bunun yanında mikroglial aktivasyon, nöroinflamasyon ve immün sistem düzenleyicileri üzerine yürütülen çalışmalar, migrenin yalnızca vasküler veya nöropeptid temelli bir hastalık olmadığını; santral sinir sistemindeki immün süreçlerin de hastalık gelişiminde belirleyici rol oynayabileceğini göstermektedir (35,42,48).

6.4. Genetik ve RNA Temelli Tedaviler

Genetik teknolojilerdeki gelişmeler, migren tedavisinde yeni ufuklar açmaktadır (1,16). Gen ekspresyonunu düzenleyen küçük girişimci RNA (siRNA), mikroRNA ve antisens oligonükleotid temelli tedaviler henüz deneysel aşamada olmakla birlikte, gelecekte belirli migren fenotiplerinde hastalık mekanizmalarını doğrudan hedefleyebilecek yenilikçi yaklaşımlar arasında değerlendirilmektedir (1,42). Ayrıca farmakogenetik çalışmalar sayesinde bireylerin belirli ilaçlara vereceği yanıtın önceden tahmin edilmesi mümkün olabilir (1,16). Böylece gereksiz ilaç denemelerinin azaltılması ve tedavi başarısının artırılması hedeflenmektedir (1,7).

Tablo 4. Gelecekteki Moleküler Hedeflerin Özeti

Hedef	Mekanizma	Geliştirme Aşaması	Potansiyel Hasta Grubu
PACAP / PAC1	Nörojenik inflamasyonu azaltma	Faz II–III	Anti-CGRP'ye dirençli hastalar (47)
AMY1 reseptörü	CGRP benzeri sinyal inhibisyonu	Erken klinik	Dirençli migren (42)
Oreksin sistemi	Uyku-migren bağlantısı	Preklinik	Uyku ilişkili migren (42)
NO yolağı	Vasküler tonus düzenleme	Preklinik	Vasküler komponent baskın migren (42)
Mikroglia / nöroinflamasyon	Santral immün modülasyon	Erken klinik	Kronik migren (35,48)
siRNA / antisens	Gen ekspresyon düzenleme	Deneysel	Ailesel hemiplejik migren (1,42)

6.5. Geleceğe Bakış

Önümüzdeki yıllarda migren tedavisinin yalnızca yeni ilaçların geliştirilmesiyle değil, biyobelirteçler, yapay zekâ destekli klinik karar sistemleri, dijital sağlık uygulamaları ve gerçek yaşam verilerinin entegrasyonu ile önemli ölçüde değişmesi beklenmektedir (1,18). Moleküler hedeflerin çeşitlenmesi, uygun hasta seçiminin biyolojik belirteçlerle desteklenmesi ve tedavi algoritmalarının bireyselleştirilmesi sayesinde migren yönetiminde daha yüksek etkinlik ve daha düşük yan etki profiline sahip tedavi stratejileri geliştirilecektir (42,47). Bu nedenle önümüzdeki on yılın, migren tedavisinde mekanizma temelli ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının yaygınlaştığı bir dönem olması beklenmektedir (1,18).

7. Kişiselleştirilmiş Tedavi, Yapay Zekâ ve Dijital Sağlık Uygulamaları

Migren, klinik özellikleri, atak sıklığı, eşlik eden komorbiditeler ve tedavi yanıtı açısından belirgin heterojenite gösteren kompleks bir nörolojik hastalıktır (1,18). Aynı klinik tanıyı taşıyan hastalarda tedaviye verilen yanıtın farklılık göstermesi, standart tedavi algoritmalarının her birey için yeterli olmadığını ortaya koymaktadır (18,36). Bu nedenle son yıllarda migren yönetiminde kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımı giderek daha fazla önem kazanmıştır (1,18). Amaç, hastanın klinik ve biyolojik özelliklerine göre en uygun tedaviyi en erken dönemde belirleyerek hem tedavi başarısını artırmak hem de gereksiz ilaç kullanımını azaltmaktır (7,32).

7.1. Biyobelirteç Temelli Tedavi

Migren tedavisindeki en önemli araştırma alanlarından biri, tedavi yanıtını önceden öngörebilecek güvenilir biyobelirteçlerin belirlenmesidir (1,35).

Günümüzde CGRP düzeyleri, inflamatuvar sitokinler, nörogörüntüleme bulguları ve çeşitli genetik belirteçler bu amaçla araştırılmaktadır (16,45,48). Ancak mevcut veriler, tek bir biyobelirtecin tüm hasta gruplarında yeterli doğruluk sağlayamadığını göstermektedir (1,49). Bu nedenle gelecekte biyokimyasal, genetik ve görüntüleme verilerinin birlikte değerlendirildiği çok parametreli modellerin geliştirilmesi beklenmektedir (32,35,36).

7.2. Yapay Zekâ Destekli Klinik Karar Sistemleri

Yapay zekâ uygulamaları nörolojide giderek daha geniş kullanım alanı bulmaktadır (18,46). Migren alanında geliştirilen makine öğrenmesi algoritmaları; atak sıklığının tahmin edilmesi, kronikleşme riskinin belirlenmesi, uygun profilaktik tedavinin seçimi ve tedavi yanıtının öngörülmesi gibi alanlarda umut verici sonuçlar vermektedir (18,46).

Elektronik sağlık kayıtları, hasta günlükleri ve giyilebilir cihazlardan elde edilen verilerin birlikte analiz edilmesi sayesinde bireysel hastalık paternlerinin belirlenmesi mümkün olabilmektedir (18,46). Gelecekte yapay zekâ destekli karar sistemlerinin, hekimlerin tedavi planlamasında yardımcı araçlar olarak kullanılacağı öngörülmektedir (18,32). Bu modellerin klinik pratiğe güvenli biçimde entegre edilebilmesi için harici validasyon çalışmalarının artırılması, eğitim veri setlerindeki olası seçim yanlılıklarının (bias) değerlendirilmesi ve hasta veri mahremiyetinin korunmasına yönelik etik çerçevelerin oluşturulması gerekmektedir (18,46).

7.3. Dijital Sağlık ve Giyilebilir Teknolojiler

Akıllı telefon uygulamaları ve giyilebilir sağlık teknolojileri, migren yönetiminde önemli yenilikler sunmaktadır (18,46). Dijital baş ağrısı günlükleri sayesinde hastalar atak sıklığını, süresini, tetikleyici faktörleri, kullanılan ilaçları ve tedavi yanıtını düzenli olarak kaydedebilmektedir (18). Bu veriler hem hasta farkındalığını artırmakta hem de tedavi etkinliğinin objektif olarak değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır (18,32).

Akıllı saatler ve diğer giyilebilir cihazlar aracılığıyla kalp hızı değişkenliği, uyku düzeni, fiziksel aktivite düzeyi ve stres göstergeleri sürekli olarak izlenebilmektedir (18,49). Bu fizyolojik parametrelerin migren ataklarından önce değişiklik gösterebildiğine ilişkin çalışmalar, gelecekte erken uyarı sistemlerinin geliştirilebileceğini düşündürmektedir (18,46).

7.4. Gerçek Yaşam Verileri

Randomize kontrollü çalışmalar tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde altın standart olmakla birlikte, günlük klinik uygulamadaki hasta profili bu çalışmalardan farklılık gösterebilmektedir (23,34). Bu nedenle gerçek yaşam verileri, migren tedavisinin uzun dönem etkinliği, güvenliliği ve hasta uyumu hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır (31,32). Özellikle anti-CGRP

monoklonal antikorları ve gepantlarla ilgili ulusal ve uluslararası kayıt sistemlerinden elde edilen verilerin artması, farklı hasta alt gruplarında tedavi başarısının daha doğru değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır (32,34). Gerçek yaşam çalışmalarının aynı zamanda maliyet-etkinlik analizlerine katkı sağlaması ve sağlık politikalarının oluşturulmasına yardımcı olması beklenmektedir (7,31,32).

7.5. Gelecek Perspektifi

Yakın gelecekte migren yönetiminin yalnızca ilaç seçiminden ibaret olmayacağı öngörülmektedir (7,39). Klinik özellikler, biyobelirteçler, nörogörüntüleme bulguları, genetik veriler, dijital sağlık uygulamaları ve yapay zekâ algoritmalarının birlikte değerlendirilmesiyle oluşturulacak entegre tedavi modelleri, kişiselleştirilmiş migren yönetiminin temelini oluşturacaktır (20,39). Böylece doğru hastaya doğru tedavinin doğru zamanda uygulanması mümkün olacak; tedavi başarısı artarken gereksiz ilaç kullanımı ve sağlık harcamaları azalacaktır (18,39).

8. Gelecek Perspektifleri

Migren tedavisi son yirmi yıl içerisinde önemli bir paradigma değişimi yaşamıştır (21,24). Uzun yıllar boyunca semptomatik tedavi ve farklı endikasyonlar için geliştirilmiş profilaktik ilaçlar migren yönetiminin temelini oluştururken, hastalığın moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla birlikte hedefe yönelik tedaviler klinik pratiğe girmiştir (7,25). Özellikle CGRP sinyal yolunu hedefleyen monoklonal antikorlar ve gepantların geliştirilmesi, migren tedavisinde etkinlik, güvenlilik ve hasta uyumu açısından önemli kazanımlar sağlamış; klasik tedavi algoritmalarının yeniden şekillenmesine katkıda bulunmuştur (14,17,24).

Bununla birlikte mevcut tedavi seçeneklerine rağmen migren yönetiminde çözüm bekleyen önemli sorunlar devam etmektedir (18,21). Hastalar arasında belirgin tedavi yanıtı farklılıklarının bulunması, biyolojik ajanlara erişimde ekonomik ve lojistik engellerin varlığı, uzun dönem güvenlilik verilerinin hâlen genişlemekte olması ve güvenilir biyobelirteçlerin rutin klinik kullanıma henüz girmemiş olması, gelecekte üzerinde yoğunlaşılması gereken temel araştırma alanlarıdır (2,16,20). Ayrıca çocuklar, yaşlı bireyler, gebeler ve çoklu komorbiditesi bulunan hastalar gibi klinik çalışmalarda yeterince temsil edilmeyen popülasyonlarda elde edilecek yeni veriler, tedavi kılavuzlarının daha kapsayıcı hâle gelmesini sağlayacaktır (5,10,12).

Önümüzdeki yıllarda migren tedavisinin yalnızca yeni ilaçların geliştirilmesiyle sınırlı kalmayacağı öngörülmektedir (7,35). PACAP, amilin reseptörleri, oreksin sistemi ve diğer nöropeptidleri hedefleyen yeni ajanların yanı sıra genetik temelli tedaviler, RNA teknolojileri ve immünomodülatör yaklaşımlar da araştırma gündeminde yer almaktadır (35,41,42). Bu gelişmeler,

özellikle mevcut tedavilere yetersiz yanıt veren dirençli migren hastalarında yeni seçenekler sunabilir (8,41). Aynı zamanda farklı biyolojik yolakları hedefleyen kombinasyon tedavileri, tedavi başarısını artırabilecek önemli stratejiler arasında değerlendirilmektedir (4,26).

Dijital sağlık teknolojilerindeki ilerlemeler de migren yönetimini önemli ölçüde değiştirme potansiyeline sahiptir (39,40). Giyilebilir cihazlardan elde edilen fizyolojik veriler, elektronik baş ağrısı günlükleri, uzaktan hasta izlem sistemleri ve yapay zekâ destekli klinik karar algoritmaları sayesinde hastaların bireysel hastalık profilleri daha ayrıntılı biçimde değerlendirilebilecektir (20,39). Böylece tedavi seçiminde biyolojik ve klinik verilerin birlikte kullanıldığı kişiselleştirilmiş algoritmaların günlük pratiğe entegrasyonu mümkün olacaktır (17,39).

Önümüzdeki yıllarda gerçek yaşam verilerinin artmasıyla birlikte yalnızca tedavi etkinliği değil, maliyet-etkinlik, hasta uyumu ve yaşam kalitesi üzerindeki uzun dönem etkiler de daha ayrıntılı olarak değerlendirilecektir (18–20). Bu süreç, sağlık politikalarının geliştirilmesine ve kaynakların daha etkin kullanılmasına katkı sağlayacaktır (2,16). Ayrıca uluslararası hasta kayıt sistemleri ve çok merkezli iş birlikleri, farklı hasta alt gruplarında tedavi sonuçlarının daha güvenilir şekilde analiz edilmesine olanak tanıyacaktır (19,20).

Sonuç

Hedefe yönelik tedavi anlayışının migren yönetimine entegrasyonu, bu alanda triptanlardan bu yana en önemli tedavi ilerlemesini temsil etmektedir (21). Anti-CGRP monoklonal antikorları, gepantlar, ditanlar ve nöromodülasyon yöntemlerinin sağladığı yeni seçenekler, klinik pratiği hem etkinlik hem de hasta uyumu açısından köklü biçimde dönüştürmüştür (17,25). Ancak bu yeniliklerin sürdürülebilir klinik değere ulaşması, biyobelirteç destekli hasta seçimi, maliyet-etkin analizler, uzun vadeli güvenlilik verileri ve dijital sağlık entegrasyonunun olgunlaşmasıyla mümkün olacaktır (18,20,39). Önümüzdeki on yılda mekanizma temelli yeni hedeflerin keşfi, yapay zekâ destekli karar sistemleri ve sağlıkta eşitlik odaklı politikalar; migren yönetimini hastaların yaşam kalitesini kayda değer biçimde iyileştiren bütüncül bir modele dönüştürecektir (7,17,39).

Key Points

- Migren, dünya nüfusunun yaklaşık %14'ünü etkileyen ve özellikle çalışma çağındaki bireylerde engelliliğin önde gelen nedenlerinden biri olan kronik nörolojik bir hastalıktır (7,44).
- Anti-CGRP monoklonal antikorları ve gepantlar, yüksek etkinlik, iyi güvenlilik profili ve uzun etki süreleri ile migren profilaksisinde paradigma değişikliği oluşturmuştur (14,17,25).

- Nöromodülasyon yöntemleri, farmakolojik tedavilere tamamlayıcı seçenekler olarak giderek daha fazla klinik kullanım alanı bulmaktadır (36,37).
- PACAP, amilin reseptörleri, oreksin sistemi ve nöroinflamatuvar yolaklar, gelecekte geliştirilecek migren tedavilerinin odak noktalarını oluşturmaktadır (35,41,42).
- Biyobelirteç temelli hasta seçimi, yapay zekâ destekli karar sistemleri ve dijital sağlık teknolojileri, kişiselleştirilmiş migren tedavisinin gelişiminde belirleyici rol oynayacaktır (7,39,40).

Clinical Message

Migren tedavisi, semptom kontrolüne dayalı geleneksel yaklaşımdan hastalık mekanizmasını hedefleyen biyolojik tedavilere doğru önemli bir dönüşüm geçirmektedir (21,25). Tedavi planı oluşturulurken yalnızca atak sıklığı değil, hastanın klinik özellikleri, komorbid hastalıkları, yaşam kalitesi ve önceki tedavi deneyimleri de dikkate alınmalıdır (1,39). Anti-CGRP tedavileri, gepantlar, nöromodülasyon yöntemleri ve gelecekte klinik uygulamaya girmesi beklenen yeni moleküler hedefler sayesinde migren yönetimi giderek daha kişiselleştirilmiş bir yapıya kavuşmaktadır (17,25,35). Önümüzdeki yıllarda biyobelirteçler, yapay zekâ destekli karar sistemleri ve dijital sağlık teknolojilerinin klinik pratiğe entegrasyonu, doğru hastaya doğru tedavinin uygulanmasını kolaylaştırarak migren tedavisinde yeni bir dönemin kapılarını aralayacaktır (7,39,40).

Kaynaklar

1. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021;397:1485-1495.
2. Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MA-M, et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*. 2021;397:1496-1504.
3. Puledda F, Sacco S, Diener H-C, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024;44:3331024241269735.
4. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50:921-936.
5. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022;23:67.
6. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:737-745.
7. Carta D, Lo Buono V, Grugno R, et al. Efficacy and safety of CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine: a systematic review integrating randomized and real-world evidence. *Neurol Sci*. 2026.
8. Raffaelli B, Rubio-Beltrán E, Cho S-J, et al. Health equity, care access and quality in headache – part 2. *J Headache Pain*. 2023;24:134.
9. Lipton RB, Croop R, Stock DA, et al. Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2023;22:209-217.
10. Puledda F, Younis S, Huessler E-M, et al. Efficacy, safety and indirect comparisons of lasmiditan, rimegepant, and ubrogepant for the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023;43:3331024231151419.
11. Reuter U, McClure C, Liebler E, Pozo-Rosich P. Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:796-804.

12. Cocores AN, Smirnoff L, Greco G, et al. Update on neuromodulation for migraine and other primary headache disorders: recent advances and new indications. *Curr Pain Headache Rep*. 2025;29.

13. Ashina M, Phul R, Khodaie M, et al. A monoclonal antibody to PACAP for migraine prevention. *N Engl J Med*. 2024;391:800-809.

14. Petrušić I. Digital phenotyping for migraine: a game-changer for research and management. *Cephalalgia*. 2025.

15. Sun Q, Xie H, Lan H, et al. Global epidemiology and burden of migraine in children and adolescents from 1990 to 2021. *J Pain Res*. 2025.

16. Wang F, Wang W, Xu L, et al. Global, regional, and national burden of migraine, 1990-2021. *Research Square*. 2024.

17. Puledda F. International Headache Society Global Practice Recommendations. *Cephalalgia*. 2024.

18. Tunç Z. Migrenin güncel tedavisi. 2026.

19. Thiyagarajan S, Lokeswari T, Chandru V, Pravallika P. Migraine: a comprehensive review of pathophysiology, management, and future directions. 2026.

20. Thiyagarajan S, Lokeswari T, Chandru V, Pravallika P. Migraine: a comprehensive review of pathophysiology, management, and future directions. *Zenodo*. 2026.

21. Cen J-Q, Wang Q, Cheng L, et al. Global, regional, and national burden and trends of migraine among women of childbearing age from 1990 to 2021. *J Headache Pain*. 2024;25:152.

22. Balkuv E, Yılmaz E, Çetinkaya Y, et al. The effect of prophylactic drugs to prevent loss of work in migraine patients. *Migraine and Headache Research*. 2022.

23. Phu T, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain*. 2019;20:80.

24. Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e36.

25. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017;158:543-559.

26. Özge A, Uludüz D, Karadaş Ö, et al. Erenumab in mechanism-based migraine treatment. *Turk J Neurol*. 2021.

27. Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP monoclonal antibodies: the next era of migraine prevention? *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19:27.

28. Sprenger T, Borsook D. Migraine changes the brain. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:252-262.

29. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20:6.

30. Wang X, Chen Y, Song J, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody against CGRP or its receptor for migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:649143.

31. Wang X, Wen D, He Q, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody against CGRP or its receptor for migraine patients with prior preventive treatment failure. *J Headache Pain*. 2022;23:134.

32. Waliszewska-Prosół M, Martelletti P. Real-world effectiveness of fremanezumab in patients with migraine switching from another mAb targeting the CGRP pathway. *Dent Med Probl*. 2024.

33. Cocores A, Smirnoff L, Greco G, et al. Update on neuromodulation for migraine and other primary headache disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2025.

34. Schwedt TJ, Lipton RB, Ailani J, et al. Time course of efficacy of atogepant for the preventive treatment of migraine: results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. *Cephalalgia*. 2021.

35. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine. *JAMA*. 2019;322:1887-1898.

36. Labastida-Ramírez A, Caronna E, Gollion C, et al. Mode and site of action of therapies targeting CGRP signaling. *J Headache Pain*. 2023;24:125.

37. Al-Hassany L, Boucherie DM, Creeney H, et al. Future targets for migraine treatment beyond CGRP. *J Headache Pain*. 2023;24:90.

38. Liang Q, Liao X, Wu H, et al. Real-world study of adverse events associated with gepant use in migraine treatment. *Front Pharmacol*. 2024;15:1431562.

39. Shtroblia M, Shtroblya A, Belik G, et al. Modern methods of treatment and prevention of migraine. 2024.

40. Karlsson WK, Ashina H, Cullum CK, et al. The Registry for Migraine study: methodology, demographics, and baseline clinical characteristics. *J Headache Pain*. 2023;24:78.

41. Limberg N, Ray JC, Harvey BJ, et al. The epidemiology, management, and the associated burden of migraine in Australian primary care. *J Headache Pain*. 2025;26:147.

42. Gómez-Pilar J, Martínez-Cagigal V, García-Azorín D, et al. Headache-related circuits and high frequencies evaluated by EEG, MRI, PET as potential biomarkers to differentiate chronic and episodic migraine. *J Headache Pain*. 2022;23:119.

43. Scuteri D, Corasaniti MT, Tonin P, et al. Role of CGRP pathway polymorphisms in migraine: a systematic review and impact on CGRP mAbs migraine therapy. *J Headache Pain*. 2021;22:141.

44. Christensen RH, Gollion C, Amin FM, et al. Imaging the inflammatory phenotype in migraine. *J Headache Pain*. 2022;23:131.

45. Tessitore A, Russo A, Giordano A, et al. Disrupted default mode network connectivity in migraine without aura. *J Headache Pain*. 2013;14:89.

46. Karsan N, Prabhakar P, Goadsby PJ. Premonitory symptoms of migraine in childhood and adolescence. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21:54.

47. Szperka CL, VanderPluym JH, Orr SL, et al. Recommendations on the use of anti-CGRP monoclonal antibodies in children and adolescents. *Headache*. 2018;58:1658-1669.

48. Özge A, Baykan B, Bıçakçı Ş, et al. Revolutionizing migraine management: advances and challenges in CGRP-targeted therapies and their clinical implications. *Front Neurol*. 2024;15:1402569.

49. Tana C, Raffaelli B, Souza MNP, et al. Health equity, care access and quality in headache – part 1. *J Headache Pain*. 2024;25:92.

50. Bentivegna E, Onan D, Martelletti P. Unmet needs in preventive treatment of migraine. *Neurol Ther*. 2023;12:337-359.

BÖLÜM 43

Eklem Kıkırdak Dokusunun Viskoelastik Karakteri

Saygın Şan[1]

[1] Arş. Gör., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Biyofizik Bölümü, İstanbul, Türkiye. ORCID: 0009-0003-3885-3551

1. GİRİŞ

Eklem kıkırdağı, diartrodial (hareketli) eklemlerin yük taşıyan yüzeylerini örten, damarsız, sinirsiz ve lenfatik ağdan yoksun özelleşmiş bir bağ dokusudur. Temel görevi, eklem yüzeyleri arasında düşük sürtünmeli bir kayma ortamı sağlamak ve eklem üzerine gelen yükleri subkondral kemiğe dağıtarak iletmektir (Sophia Fox ve ark., 2009). Dokunun damarsız yapısı, besin alışverişinin büyük ölçüde sinovyal sıvıdan difüzyon yoluyla gerçekleşmesine yol açar ve hasar sonrası onarım kapasitesini ciddi biçimde sınırlar (Krakowski ve ark., 2024).

Kıkırdağın karşılaştığı mekanik ortam, tek bir yükleme rejimiyle tanımlanamayacak kadar geniş bir zaman ölçeği aralığına yayılır. Yürüyüş sırasında eklem yüzeyine milisaniyeler mertebesinde darbe niteliğinde yükler gelirken, ayakta durma gibi duruşlarda aynı doku dakikalarca süren neredeyse sabit bir basınç altında kalır. Bu geniş aralık, dokunun mekanik yanıtının yalnızca yükün büyüklüğüne değil, yükün ne kadar hızlı uygulandığına ve ne kadar süre sürdüğüne de bağlı olduğu anlamına gelir. Nitekim eklem kıkırdağının davranışı, klasik anlamda elastik bir katı ile tanımlanamaz.

Kıkırdağın mekanik işlevi, bileşiminin doğrudan bir sonucudur. Doku, ağırlıkça büyük oranda sudan oluşur ve bu suyun göreli derişimi yüzeysel bölgede yaklaşık %80 iken derin bölgede %65 düzeyine iner (Sophia Fox ve ark., 2009). Geri kalan katı kısım, başlıca tip II kollajen ağı ile bu ağın örgüsü içine hapsolmuş proteoglikanlardan oluşur. Kondrositler doku hacminin yalnızca küçük bir bölümünü kaplar, ancak matriksin sentez ve yıkım dengesini yöneten tek hücre tipidir (Sanchez-Adams ve ark., 2014). Doku, yüzeyden kemiğe doğru yüzeysel (teğetsel), orta (geçiş), derin ve kalsifiye olmak üzere dört bölgeye ayrılır ve bu bölgelerin her birinin hem bileşimi hem de mekanik özellikleri farklıdır (Eschweiler ve ark., 2021).

Mühendislik açısından bakıldığında eklem kıkırdağı, birbiriyle yarışan birkaç işlevi aynı anda yerine getiren bir malzemedir. Temas gerilmelerini geniş bir alana yayarak yerel gerilme yığılmalarını azaltır, yükleme sırasında enerji soğurur ve düşük bir sürtünme katsayısıyla kayma hareketine izin verir (Cohen ve ark., 1998). Bu işlevlerin tamamı, dokunun zaman bağımlı mekanik yanıtıyla doğrudan ilişkilidir.

1.1. Viskoelastisite Kavramı

Viskoelastisite, bir malzemenin hem elastik katılara hem de viskoz akışkanlara özgü nitelikleri aynı anda sergilemesi durumudur. İdeal elastik bir katıda deformasyon, uygulanan yükle eşzamanlı olarak ortaya çıkar ve yük kaldırıldığında hiçbir enerji kaybı olmaksızın tamamen geri döner. İdeal viskoz bir akışkanda ise gerilme, deformasyonun kendisiyle değil deformasyon hızıyla orantılıdır ve uygulanan iş tümüyle ısıya dönüşür. Viskoelastik bir malzeme bu

iki uç davranışın arasında yer alır ve mekanik yanıtı zamanın açık bir fonksiyonudur (Findley ve ark., 1976).

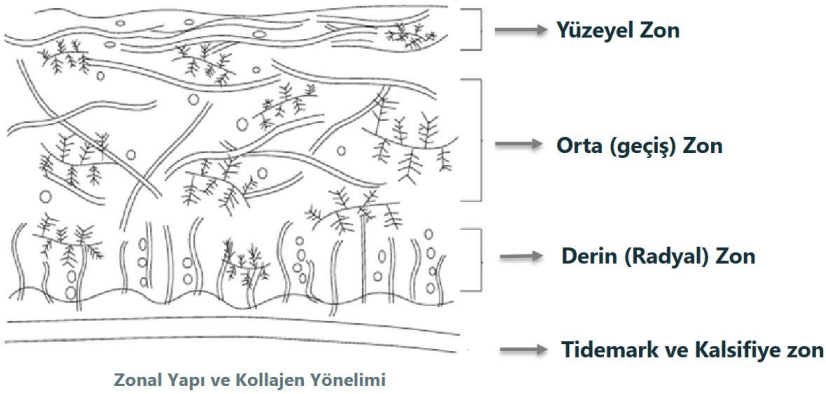
Viskoelastik davranışın deneysel olarak tanınmasını sağlayan üç temel deneysel gösterge vardır. Bunlardan ilki gerilim gevşemesi (stress relaxation) davranışıdır. Gerilim gevşemesinde numuneye sabit bir deformasyon uygulanıp korunduğunda, dokuda taşınan gerilme zamanla azalır ve bu gerilme değeri bir denge değerine yaklaşır. İkincisi ise sünme (creep) davranışıdır. Sünme, sabit bir yük altında deformasyon zamanla artmayı sürdürme durumunu ifade eder. Üçüncüsü ise histerezistir. Histereziste yükleme ve boşaltma eğrileri çakışmaz ve aradaki alan, çevrim boyunca kaybedilen enerjiyi temsil eder. Tanımlanana bu üç olguya, mekanik yanıtın yükleme hızına bağlı olması durumu eşlik eder (Fung, 1993).

Eklem kıkırdağı bu imzaların üçünü de açık biçimde sergiler. Sabit deformasyon altında gerilmenin zamanla düşmesi ve sabit yük altında deformasyonun ilerlemesi, dokunun basma altındaki davranışını tanımlayan klasik deneylerde gösterilmiştir (Mow ve ark., 1980). Çekme yüklemesinde de benzer biçimde belirgin bir sünme ve geri kazanım davranışı ortaya çıkar (Gao ve ark., 2023). Yükleme hızının mekanik yanıt üzerindeki etkisi ise ayrıca ölçülmüştür: yüzeysel bölge kıkırdağında gerinim hızı 0,1 %/s düzeyinden 80 %/s düzeyine çıkarıldığında elastik modül 1,58 kata, gerilme ise 1,95 kata varan oranda artmaktadır (Ahsanizadeh ve Li, 2015).

Bu bölümde eklem kıkırdağının viskoelastik karakteri, dokunun yapısal örgütlenmesinden başlanarak ele alınmaktadır. Önce viskoelastik davranışa kaynaklık eden yapısal öğeler tanımlanmakta, ardından zaman bağımlılığının birbirinden fiziksel olarak ayrı iki kaynağı ayrıntılandırılmaktadır. Son olarak bu iki mekanizmanın deneysel olarak nasıl ayrıştırıldığı ve hangi yükleme koşulunda hangisinin baskın hâle geldiği tartışılmaktadır.

2. YAPISAL TEMEL

Eklem kıkırdağının zaman bağımlı davranışı, doku ölçeğinde tanımlanan bir malzeme sabiti değil, bileşenlerinin örgütlenme biçiminden doğan bir sonuçtur. Bu nedenle viskoelastik karakterin anlaşılması, her yapısal öğenin mekanik yanıta hangi yoldan katkı verdiğinin ayrı ayrı ortaya konmasını gerektirir. Şekil 2.1'de, eklem kıkırdağının zonal mimarisi gösterilmektedir. Biyomekanik karakterin oluşmasında, kıkırdak dokunun bölgeler arası organizasyonu önem taşımaktadır.



Şekil 2.1 Eklem kıkırdağının şematik gösterimi. Yüzey bölgesinde, kollajen lifleri sıkı ve yüzeye paraleldir, proteoglikan içeriği ise düşüktür. Orta bölgede, kollajen daha rastgele yönlenmiştir ve proteoglikan içeriği maksimum düzeydedir. Derin bölgede, kollajen lifleri daha büyüktür ve subkondral kemiğe dik olarak yönlenmiştir. Bu bölgede proteoglikan içeriği yine düşüktür (Setton ve ark., 1999).

2.1. Su ve Gözenekli Yapı

Kıkırdak hacminin baskın bileşeni sudur, ancak bu su serbest bir havuz halinde bulunmaz. Suyun büyük bölümü, elektriksel olarak yüklü katı matriksin gözenek ağı içinde tutulur ve hareketi bu ağın geçirgenliğiyle sınırlanır. Kıkırdağın hidrolik geçirgenliği son derece düşüktür. İnsan omuz ekleminden alınan örneklerde eksenel geçirgenlik $3{,}62 \pm 0{,}97 \times 10^{-16}$ m^4 N^{-1} s^{-1} düzeyinde ölçülmüştür (Soltz ve Ateshian, 2000). Bu büyüklük, sıvının matriksten süzülmesinin yavaş bir süreç olduğu ve yükleme sırasında sıvının bir bölümünün doku içinde hapsolarak basınçlandığı anlamına gelir.

Geçirgenlik ayrıca sabit bir malzeme özelliği değildir. Doku sıkıştırıldıkça gözenek boşluğu daralır ve geçirgenlik üstel biçimde azalır. Bu bağımlılık, sonlu deformasyon çerçevesinde geliştirilen bifazik kuram içinde üstel bir fonksiyonla tanımlanmıştır (Holmes ve Mow, 1990). Sonuç, kendi kendini sınırlayan bir mekanizmadır: yük arttıkça sıvının kaçışı daha da zorlaşır ve doku daha uzun süre basınçlı kalır.

2.2. Kollajen Ağı

Katı matriksin çekmeye dayanımını sağlayan bileşen, başlıca tip II kollajenden oluşan lif ağıdır. Bu ağ rastgele dağılmamıştır. Yüzeysel bölgede lifler eklem yüzeyine paralel ve belirli bir tercihli yönelim doğrultusunda sıralanır, orta bölgede yönelim düzensizleşir, derin bölgede ise lifler yüzeye dik biçimde kalsifiye tabakaya demirlenir (Sophia Fox ve ark., 2009). Bu mimari, dokunun mekanik yanıtının yöne bağlı olmasının doğrudan nedenidir. İnsan diz kıkırdağında çekme modülü, örneğin yarık çizgilerine paralel ve dik doğrultularda farklı değerler alır (Akizuki ve ark., 1986).

Kollajen ağının çekme altındaki tepkisi tek bir aşamadan ibaret değildir. Ultrastrüktürel gözlemler, gerinim arttıkça önce yüzeydeki lifsi ağın yükleme doğrultusunda yeniden yönlendiğini, ancak bu yeniden yönelme tamamlandıktan sonra kopmanın başladığını göstermiştir (Sasazaki ve ark., 2006). Lif ağının yeniden düzenlenmesi ve lifler arası kayma, dokunun içsel zaman bağımlılığına katkı veren mekanizmalar arasındadır.

Kollajen içeriği ve yöneliminin mekanik yanıt üzerindeki belirleyiciliği, gelişim boyunca izlenen çalışmalarla da desteklenmiştir. Farklı olgunlaşma düzeylerindeki at kıkırdağında kollajen içeriği, proteoglikan içeriği ve kollajen yöneliminin çekme modülünün anlamlı yordayıcıları olduğu gösterilmiştir (Oinas ve ark., 2018).

2.3. Proteoglikanlar ve Sabit Yük Yoğunluğu

Kollajen ağının örgüsü içinde hapsolmuş proteoglikanların başlıcası agrekandır. Agrekan molekülüne bağlı glikozaminoglikan zincirleri fizyolojik pH'da negatif yüklü gruplar taşır ve bu yükler katı matrikse sabitlenmiş kabul edilir. Sabit yük yoğunluğunun varlığı, doku içindeki katyon derişiminin çevresindeki sinovyal sıvıdan yüksek olmasına yol açar ve bu derişim farkı bir ozmotik basınç doğurur (Wilson ve ark., 2005).

Bu elektrokimyasal katkı, şişme davranışının ölçülmesiyle deneysel olarak gösterilmiştir. Sığır kıkırdağında şişme gerilmesinin banyo iyonik gücüne bağımlılığı sistematik biçimde ölçülmüş ve yüklü matriks makromoleküllerinin dokunun mekanik davranışındaki rolü ortaya konmuştur (Eisenberg ve Grodzinsky, 1985). Sonraki çalışmalarda bu makroskopik gözlem, glikozaminoglikan düzeyindeki elektrostatik kuvvetlerin moleküler modellemesiyle ilişkilendirilmiştir (Buschmann ve Grodzinsky, 1995). Kıkırdağın şişme ve deformasyon davranışını sabit yük yoğunluğu üzerinden tanımlayan üç fazlı kuram da bu temele dayanır (Lai ve ark., 1991).

2.4. Kollajen–Proteoglikan Etkileşimi

Kıkırdağın mekanik kimliği, kollajen ağı ile proteoglikan jeli arasındaki karşılıklı kısıtlamadan doğar. Proteoglikanlar ozmotik olarak su çekerek dokuyu şişirmeye çalışır, kollajen ağı ise bu şişmeye direnç göstererek dokuyu gergin bir denge durumunda tutar. Dolayısıyla doku, üzerine hiçbir dış yük uygulanmadığında bile içsel olarak ön gerilmelidir (Wilson ve ark., 2005).

Bu iki bileşenin işlevsel olarak birbirine bağlı olduğu, seçici enzimatik yıkım deneyleriyle gösterilmiştir. Proteoglikanların uzaklaştırılması dokunun basma altındaki deformasyonunu belirgin biçimde artırmaktadır (Kempson ve ark., 1976). Benzer biçimde, agrekanın kollajen ağını proteolitik kesimden koruduğu ve bu korumanın kaybının matriks bütünlüğünü tehlikeye attığı bildirilmiştir (Pratta ve ark., 2003).

Hücre ölçeğinde ise kondrositi çevreleyen perisellüler matriks, doku ölçeğindeki deformasyonun hücreye aktarılma biçimini değiştiren ayrı bir mekanik katman oluşturur (Guilak ve Mow, 2000). Bu nedenle kıkırdak, tek bir homojen malzeme değil, birkaç ölçekte örgütlenmiş hiyerarşik bir yapı olarak ele alınmalıdır.

Özetle eklem kıkırdağı, sıvıyla doymuş, lif takviyeli ve elektriksel olarak yüklü bir kompozittir. Viskoelastik karakter, bu mimarinin kaçınılmaz bir sonucudur.

3. VİSKOELASTİK DAVRANIŞIN KAYNAĞI

Eklem kıkırdağında gözlenen zaman bağımlılığı tek bir fiziksel mekanizmadan kaynaklanmaz. Literatürde bu davranış, birbirinden ilkesel olarak ayrı iki kaynağa dayandırılır. Bunlardan birincisi, gözenekli katı matriks içinden interstisyel sıvının sürüklenmesine bağlı olan akışa bağımlı (flow-dependent) mekanizmadır. İkincisi ise sıvı hareketinden bağımsız olarak katı ağın kendi iç sürtünmesinden doğan akıştan bağımsız (flow-independent) mekanizmadır. Bu ayrım, kıkırdak biyomekaniğinin kavramsal olarak en belirleyici noktalarından biridir (Huang ve ark., 2001).

3.1. Akışa Bağımlı Mekanizma

Kıkırdak yüklendiğinde katı matriksin deformasyonu, gözenek boşluğundaki sıvıyı yer değiştirmeye zorlar. Geçirgenliğin düşüklüğü nedeniyle sıvı hızla dışarı akamaz ve doku içinde basınçlanır. Bu basınçlanmış sıvı, yükün önemli bir bölümünü geçici olarak taşır. Zaman ilerledikçe sıvı yavaşça matristen süzülür, yük giderek katı matrikse devredilir ve gözlenen gerilme bir denge değerine doğru düşer. Bu süreç, kıkırdağı katı ve sıvı olmak üzere iki ayrı faz olarak ele alan bifazik kuramın temelini oluşturur (Mow ve ark., 1980).

Sıvı akışının matris içindeki hareketi Darcy yasasıyla tanımlanır. Katı ve sıvı fazlar arasındaki göreli hıza bağlı sürüklenme kuvveti, akışkan hızını gözenek basıncı gradyanına bağlar:

$$w = -k\,\nabla p \tag{1}$$

Burada w akışkanın katı faza göre göreli hızını, p gözenek sıvısı basıncını ve k hidrolik geçirgenliği göstermektedir (Huang ve ark., 2001). Geçirgenliğin deformasyonla birlikte azaldığı gerçeği ise üstel bir bağımlılıkla ifade edilir:

$$k = k_0 \exp(M\,\varepsilon) \tag{2}$$

Burada k_0 deformasyonsuz durumdaki geçirgenlik, ε matris dilatasyonu ve M malzemeye özgü bir katsayıdır (Holmes ve Mow, 1990).

Akışa bağımlı mekanizmanın en ayırt edici özelliği, karakteristik süresinin malzeme sabiti olmamasıdır. Sıvının kat etmesi gereken yol uzadıkça gevşeme

süresi de uzar. Dolayısıyla bu bileşenin zaman ölçeği, numune kalınlığına ve deney geometrisine bağlıdır.

3.2. Akıştan Bağımsız Mekanizma

Sıvı hareketi tümüyle engellense dahi kıkırdakta gevşeme gözlenmeye devam eder. Bu artık davranışın kaynağı, katı matriksin kendi viskoelastisitesidir. Kollajen lifleri arasındaki kayma, lif ağının yeniden düzenlenmesi ve proteoglikan ağındaki moleküler sürtünme bu mekanizmaya katkı veren süreçler arasında sayılır (Huang ve ark., 2001).

Akıştan bağımsız bileşenin varlığı, doğrusal viskoelastisite çerçevesindeki kalıtsal integral formülasyonuyla tanımlanır. Bu yaklaşımda anlık gerilme, geçmiş deformasyon geçmişinin tümü üzerinden bir süperpozisyon integraliyle hesaplanır:

$$\sigma(t) = \int_0^t G(t - s) \cdot \dot{\varepsilon}(s)\, ds \qquad (3)$$

Burada G(t) indirgenmiş gevşeme fonksiyonunu ve ε̇ gerinim hızını göstermektedir. Bu form, doğrusal viskoelastisitenin klasik Boltzmann süperpozisyon integralidir (Fung, 1993). Kıkırdağın çekme yanıtının doğrusal olmadığı, gevşeme fonksiyonunun gerinim düzeyiyle birlikte değiştiğinin gösterilmesiyle ortaya konmuştur (Park ve Ateshian, 2006).

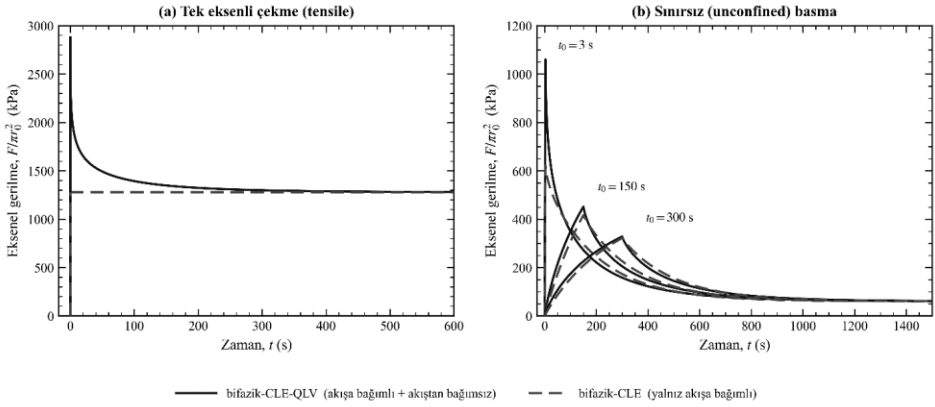
3.3. İki Mekanizmanın Deneysel Olarak Ayrıştırılması

İki kaynağın birbirinden ayrılması, kıkırdak biyomekaniğinin pratik sorunlarından biridir. Bunun için önerilen yaklaşımlardan biri, aynı numune üzerinde hem yavaş hem de hızlı rampa süreleriyle gerilme gevşemesi deneylerinin birlikte yürütülmesidir. Rampa süresi değiştikçe akışa bağımlı ve akıştan bağımsız katkıların göreli ağırlığı değiştiğinden, iki mekanizma arasında ayrım yapılabilmektedir (Huang ve ark., 2001). Benzer biçimde, numune kalınlığının ya da deney geometrisinin değiştirilmesi akışa bağımlı bileşenin karakteristik süresini kaydırırken akıştan bağımsız bileşenin süresini etkilemez.

Yükleme moduna göre iki mekanizmanın göreli ağırlığının değiştiği de gösterilmiştir. Olgunlaşmamış sığır kıkırdağında yürütülen çekme ve basma deneylerinde, basma yanıtına akışa bağımlı viskoelastisitenin, çekme yanıtına ise katı matriksin içsel viskoelastisitesinin hâkim olduğu bildirilmiştir (Park ve Ateshian, 2006). Bu bulgu, kıkırdağın çekme ve basma davranışlarının neden tek bir parametre kümesiyle tanımlanamadığını açıklayan temel gerekçelerden biridir.

İki mekanizmanın birlikte ele alınmasının zorunlu olduğu, kurucu modelleme düzeyinde de doğrulanmıştır. Kıkırdağın çekme ve basma yanıtlarının hem gerilme gevşemesi hem de dinamik yükleme koşullarında eşzamanlı olarak öngörülebilmesi, ancak akışa bağımlı ve akıştan bağımsız viskoelastisite

etkilerinin çekme–basma doğrusalsızlığıyla birlikte hesaba katılmasıyla mümkün olmuştur (Huang ve ark., 2001). Şekil 3.1'de akış bağımlı ve akıştan bağımsız viskoelastisitenin çekme ve basma testleri altındaki göreli ağırlıkları gösterilmektedir (Huang ve ark., 2001).



Şekil 3.1 Akışa bağımlı ve akıştan bağımsız viskoelastisitenin çekme ve basmadaki göreli ağırlığı. (a) Tek eksenli çekmede %10'luk basamak gerinime verilen yanıt. Akıştan bağımsız bileşen modelden çıkarıldığında (bifazik-CLE) geçici gevşeme neredeyse tümüyle kaybolur, gerilme doğrudan denge düzeyinde kalır. (b) Sınırsız basmada üç farklı rampa süresi için (t_0 = 3, 150 ve 300 s) %10'luk gerinime verilen yanıt. Burada her iki model de büyük bir geçici yanıt üretir, çünkü basmada akışa bağımlı mekanizma zaten baskındır. *Eğriler, Huang ve ark. (2001) çalışmasının Denklem (13) ile verdiği kapalı form çözümünden ve aynı çalışmada bildirilen malzeme sabitlerinden yeniden hesaplanarak oluşturulmuştur (Huang ve ark., 2001).*

4. SONUÇ

Bu bölümde eklem kıkırdağının viskoelastik karakteri, dokunun yapısal örgütlenmesinden yola çıkılarak incelenmiştir. Varılan temel sonuç şudur: kıkırdakta gözlenen zaman bağımlılığı, malzemeye sonradan atfedilen bir nitelik değil, dokunun mimarisinin kaçınılmaz bir sonucudur. Düşük geçirgenlikli ve elektriksel olarak yüklü bir matriks içinde tutulan su, şişmeye ve çekmeye direnç gösteren kollajen ağı ve proteoglikanların sabit yük yoğunluğundan doğan ozmotik basınç bir araya geldiğinde, dokunun mekanik yanıtının zamana bağlı olmaması beklenemez (Sophia Fox ve ark., 2009; Wilson ve ark., 2005).

Bölümün ekseninde, bu zaman bağımlılığının birbirinden fiziksel olarak ayrı iki kaynağa dayandığı ayrımı yer almaktadır. Akışa bağımlı mekanizma, gözenekli katı matriks içinden interstisyel sıvının sürüklenmesinden doğar ve karakteristik süresi sıvının kat etmesi gereken yola, dolayısıyla numune geometrisine bağlıdır. Akıştan bağımsız mekanizma ise katı ağın kendi iç sürtünmesinden kaynaklanır ve sıvı hareketi tümüyle engellendiğinde bile varlığını sürdürür. Bu ayrım yalnızca kavramsal değildir. Kıkırdağın çekme ve basma yanıtlarının aynı anda öngörülebilmesi, ancak iki mekanizmanın çekme–

basma doğrusalsızlığıyla birlikte hesaba katılmasıyla mümkün olmuştur (Huang ve ark., 2001).

İki kaynağın deneysel olarak ayrıştırılması da mümkündür. Aynı numune üzerinde farklı rampa süreleriyle yürütülen gerilme gevşemesi deneyleri iki katkının göreli ağırlığını değiştirir. Numune kalınlığının ya da deney geometrisinin değiştirilmesi ise akışa bağımlı bileşenin karakteristik süresini kaydırırken akıştan bağımsız bileşeninkini etkilemez. Hangi mekanizmanın baskın olduğu yükleme moduna göre değişmektedir. Basma yanıtına akışa bağımlı viskoelastisite, çekme yanıtına ise katı matriksin içsel viskoelastisitesi hâkimdir (Park ve Ateshian, 2006).

Bu bulgunun pratik karşılığı önemlidir. Eklem kıkırdağı için tek bir viskoelastik parametre kümesinden söz edilemez. Belirli bir deney düzeneğinden elde edilen katsayıların başka bir yükleme koşuluna aktarılması, ancak kullanılan kurucu modelin bu aktarımı destekleyecek kapsamda olmasıyla anlamlıdır. Ölçüm, model ve yorum zincirinin kendi içinde tutarlı kurulması, kıkırdak mekaniğinde bildirilen sayısal sonuçların karşılaştırılabilir olmasının ön koşuludur.

Burada ortaya konan çerçeve, kıkırdağın zaman bağımlı davranışının hangi deneysel düzeneklerle ölçüldüğü, gevşeme ve sünme eğrilerinin hangi biçimleri aldığı ve gözlenen olguları açıklamak üzere geliştirilen kurucu model ailelerinin nasıl bir hiyerarşi oluşturduğu sorularının ele alınması için gerekli zemini oluşturmaktadır. Dokunun sağlıklı durumdaki viskoelastik kimliğinin anlaşılması, osteoartrit ve yaşlanmada bu kimliğin nasıl bozulduğunun değerlendirilebilmesi açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

Ahsanizadeh, S., & Li, L. (2015). Strain-rate-dependent non-linear tensile properties of the superficial zone of articular cartilage. Connective Tissue Research, 56(6), 469–476. doi:10.3109/03008207.2015.1066779

Akizuki, S., Mow, V. C., Müller, F., Pita, J. C., Howell, D. S., & Manicourt, D. H. (1986). Tensile properties of human knee joint cartilage: I. Influence of ionic conditions, weight bearing, and fibrillation on the tensile modulus. Journal of Orthopaedic Research, 4(4), 379–392. doi:10.1002/jor.1100040401

Buschmann, M. D., & Grodzinsky, A. J. (1995). A molecular model of proteoglycan-associated electrostatic forces in cartilage mechanics. Journal of Biomechanical Engineering, 117(2), 179–192. doi:10.1115/1.2796000

Cohen, N. P., Foster, R. J., & Mow, V. C. (1998). Composition and dynamics of articular cartilage: Structure, function, and maintaining healthy state. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy, 28(4), 203–215. doi:10.2519/jospt.1998.28.4.203

Eisenberg, S. R., & Grodzinsky, A. J. (1985). Swelling of articular cartilage and other connective tissues: Electromechanochemical forces. Journal of Orthopaedic Research, 3(2), 148–159. doi:10.1002/jor.1100030204

Eschweiler, J., Horn, N., Rath, B., Betsch, M., Baroncini, A., Tingart, M., & Migliorini, F. (2021). The biomechanics of cartilage—An overview. Life, 11(4), 302. doi:10.3390/life11040302

Findley, W. N., Lai, J. S., & Onaran, K. (1976). Creep and relaxation of nonlinear viscoelastic materials. Amsterdam: North-Holland Publishing Company.

Fung, Y. C. (1993). Biomechanics: Mechanical properties of living tissues (2nd ed.). New York: Springer-Verlag.

Gao, L., Liu, G., Tan, Y., Li, R., Zhang, C., Gao, H., & Zhao, B. (2023). Creep-recovery behaviors of articular cartilage under uniaxial and biaxial tensile loadings. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 10, 1085062. doi:10.3389/fbioe.2022.1085062

Guilak, F., & Mow, V. C. (2000). The mechanical environment of the chondrocyte: A biphasic finite element model of cell–matrix interactions in articular cartilage. Journal of Biomechanics, 33(12), 1663–1673. doi:10.1016/S0021-9290(00)00105-6

Holmes, M. H., & Mow, V. C. (1990). The nonlinear characteristics of soft gels and hydrated connective tissues in ultrafiltration. Journal of Biomechanics, 23(11), 1145–1156. doi:10.1016/0021-9290(90)90007-P

Huang, C.-Y., Mow, V. C., & Ateshian, G. A. (2001). The role of flow-independent viscoelasticity in the biphasic tensile and compressive responses of articular

cartilage. Journal of Biomechanical Engineering, 123(5), 410–417. doi:10.1115/1.1392316

Kempson, G. E., Tuke, M. A., Dingle, J. T., Barrett, A. J., & Horsfield, P. H. (1976). The effects of proteolytic enzymes on the mechanical properties of adult human articular cartilage. Biochimica et Biophysica Acta, 428(3), 741–760. doi:10.1016/0304-4165(76)90205-1

Krakowski, P., Rejniak, A., Sobczyk, J., & Karpiński, R. (2024). Cartilage integrity: A review of mechanical and frictional properties and repair approaches in osteoarthritis. Healthcare, 12(16), 1648. doi:10.3390/healthcare12161648

Lai, W. M., Hou, J. S., & Mow, V. C. (1991). A triphasic theory for the swelling and deformation behaviors of articular cartilage. Journal of Biomechanical Engineering, 113(3), 245–258. doi:10.1115/1.2894880

Mow, V. C., Kuei, S. C., Lai, W. M., & Armstrong, C. G. (1980). Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression: Theory and experiments. Journal of Biomechanical Engineering, 102(1), 73–84. doi:10.1115/1.3138202

Oinas, J., Ronkainen, A. P., Rieppo, L., Finnilä, M. A. J., Iivarinen, J. T., van Weeren, P. R., ... Saarakkala, S. (2018). Composition, structure and tensile biomechanical properties of equine articular cartilage during growth and maturation. Scientific Reports, 8, 11357. doi:10.1038/s41598-018-29655-5

Park, S., & Ateshian, G. A. (2006). Dynamic response of immature bovine articular cartilage in tension and compression, and nonlinear viscoelastic modeling of the tensile response. Journal of Biomechanical Engineering, 128(4), 623–630. doi:10.1115/1.2206201

Pratta, M. A., Yao, W., Decicco, C., Tortorella, M. D., Liu, R.-Q., Copeland, R. A., ... Arner, E. C. (2003). Aggrecan protects cartilage collagen from proteolytic cleavage. Journal of Biological Chemistry, 278(46), 45539–45545. doi:10.1074/jbc.M303737200

Sanchez-Adams, J., Leddy, H. A., McNulty, A. L., O'Conor, C. J., & Guilak, F. (2014). The mechanobiology of articular cartilage: Bearing the burden of osteoarthritis. Current Rheumatology Reports, 16(10), 451. doi:10.1007/s11926-014-0451-6

Sasazaki, Y., Shore, R., & Seedhom, B. B. (2006). Deformation and failure of cartilage in the tensile mode. Journal of Anatomy, 208(6), 681–694. doi:10.1111/j.1469-7580.2006.00569.x

Setton, L. A., Elliott, D. M., & Mow, V. C. (1999). Altered mechanics of cartilage with osteoarthritis: Human osteoarthritis and an experimental model of joint degeneration. Osteoarthritis and Cartilage, 7(1), 2–14. doi:10.1053/joca.1998.0170

Soltz, M. A., & Ateshian, G. A. (2000). A conewise linear elasticity mixture model for the analysis of tension-compression nonlinearity in articular cartilage. Journal of Biomechanical Engineering, 122(6), 576–586. doi:10.1115/1.1324669

Sophia Fox, A. J., Bedi, A., & Rodeo, S. A. (2009). The basic science of articular cartilage: Structure, composition, and function. Sports Health: A Multidisciplinary Approach, 1(6), 461–468. doi:10.1177/1941738109350438

Wilson, W., van Donkelaar, C. C., van Rietbergen, B., & Huiskes, R. (2005). A fibril-reinforced poroviscoelastic swelling model for articular cartilage. Journal of Biomechanics, 38(6), 1195–1204. doi:10.1016/j.jbiomech.2004.07.003

BÖLÜM 44

Lazer Cerrahisi: Güncel Yaklaşımlar, Hasta Güvenliği ve Hemşirelik Uygulamaları

Mesut Meşe[1]

[1] Arş. Gör., Şırnak Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, ORCID: 0000-0002-2096-8938

1. Giriş

Lazer teknolojisi, minimal invaziv cerrahi uygulamalarının gelişmesine katkı sağlayan ve günümüzde birçok cerrahi alanda yaygın olarak kullanılan önemli teknolojilerden biridir. Lazer sistemleri, yüksek enerjili ışığın belirli bir alana odaklanabilmesi sayesinde dokuların kesilmesi, koagülasyonu, vaporizasyonu ve çeşitli lezyonların tedavisinde kullanılabilmektedir (Khalkhal et al., 2019). Bu özellikleri nedeniyle lazerler; genel cerrahi, nöroşirürji, üroloji, dermatoloji, oftalmoloji, kulak burun boğaz cerrahisi ile ağız, diş ve çene cerrahisi başta olmak üzere birçok uzmanlık alanında kullanılmaktadır (Khalkhal et al., 2019; Susaman & Karlıdağ, 2019; Sarıca et al., 2018).

Cerrahi uygulamalarda lazer kullanımının yaygınlaşmasında, hassas doku manipülasyonuna olanak sağlaması, küçük damarların koagülasyonunu desteklemesi, kanamayı azaltması ve minimal invaziv girişimlerin uygulanabilmesine katkıda bulunması etkili olmuştur (Khalkhal et al., 2019; Yıldız & Tümer, 2019). Bununla birlikte lazer uygulamaları; göz yaralanmaları, doku hasarı, yanıklar, cerrahi duman ve yangın gibi hasta ve çalışan güvenliğini tehdit edebilecek çeşitli riskleri de beraberinde getirmektedir (Ünver & Yıldırım, 2014). Bu nedenle, lazer sistemlerinin güvenli kullanımı, hastaların ve çalışanların güvenliğini sağlamak açısından büyük önem taşımaktadır.

Ameliyathaneler, teknolojik cihazların yoğun olarak kullanıldığı ve hasta güvenliği açısından çeşitli risklerin bulunduğu yüksek riskli çalışma ortamlarıdır. Lazer uygulamalarında ortaya çıkabilecek fiziksel, çevresel ve teknolojik risklerin önlenebilmesi için uygun güvenlik önlemlerinin alınması gerekmektedir (Özbayır et al., 2016; Ünver & Yıldırım, 2014).

Ameliyathane hemşireleri, lazer uygulamalarına bağlı risklerin önlenmesinde, güvenli cerrahi ortamın sağlanmasında, hasta güvenliğinin korunmasında ve bakım sürecinin etkin şekilde yürütülmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Bu doğrultuda, lazer cerrahisinin temel özellikleri, cerrahide kullanılan lazer türleri, lazerin doku üzerindeki etki mekanizmaları, lazer cerrahisinin avantajları, güncel kullanım alanları ile hasta güvenliği ve hemşirelik uygulamalarının ele alınması önem taşımaktadır. Bu bölüm, lazer cerrahisine ilişkin temel ve güncel bilgileri hemşirelik bakış açısıyla sunmak ve ameliyathane hemşirelerinin güvenli bakım uygulamalarına katkı sağlamak amacıyla hazırlanmıştır.

2. Lazer Teknolojisi ve Lazer Cerrahisi

Lazer kelimesi "Light amplification by Stimulated Emission of Radiation" kelimelerinin baş harflerinden oluşmuştur (Susaman & Karlıdağ, 2019; Yıldız & Tümer, 2019). Uyarılmış ışınım yayınımı ile ışığın yoğunlaştırılması anlamına gelen bu terim kısaca yoğunlaştırılmış ışık anlamına gelmektedir (Boyraz & Yıldız, 2016). Lazer teknolojisi, enerji ile uyarılan bir ortamda oluşan ışığın güçlendirilerek yoğun ve yönlendirilebilir bir ışın demeti halinde elde edilmesine dayanmaktadır (Boyraz & Yıldız, 2016; Ünver & Yıldırım, 2014).

Cerrahide lazer teknolojisinin kullanılmasıyla ortaya çıkan lazer cerrahisi ise, lazer enerjisinin doku üzerinde oluşturduğu kesme, koagülasyon, vaporizasyon

ve ablasyon etkilerinden yararlanılarak gerçekleştirilen cerrahi girişimleri ifade etmektedir (Azadgoli & Baker, 2016; Belykh et al., 2017).

3. Cerrahide Kullanılan Lazer Türleri

Yayılan ışığın dalga boyu, güç düzeyi ve dokuda oluşturduğu pıhtılaştırma, kesme veya buharlaştırma etkileri bakımından birbirinden farklı birçok lazer türü bulunmaktadır (Khalkhal et al., 2019). Lazerler enerji yoğunluklarına göre genel olarak yüksek güçlü ve düşük güçlü lazerler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Yüksek güçlü lazerler oluşturdukları termal etkiler nedeniyle "sıcak lazerler" olarak da adlandırılmakta ve çoğunlukla cerrahi uygulamalarda kullanılmaktadır. Düşük güçlü lazerler ise düşük enerjili lazer, düşük seviyeli lazer veya yumuşak lazer gibi farklı isimlerle anılmaktadır (Boyraz & Yıldız, 2016). Günümüzde cerrahi uygulamalarda en yaygın kullanılan lazer sistemleri arasında argon, CO2, Nd-YAG, He-Ne, Ho-YAG, Er-YAG, KTP ve excimer lazerler yer almaktadır (Boyraz & Yıldız, 2016; Öner Cengiz, 2024; Yıldız & Tümer, 2019).

Argon lazer: Güçlü bir ışık üreten bu tür lazer, retina kanamaları, retina dekolmanı ve glokom gibi göz rahatsızlıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Öner Cengiz, 2024).

Karbondioksit (CO2) lazer: Mikrocerrahi uygulamalarda kullanıma uygun olan bu lazer türü, dokuların yüzeyel tabakaları tarafından yüksek oranda absorbe edilmektedir. Bu özelliği sayesinde temiz ve minimal kanamalı kesiler oluşturabilmekte, ayrıca çapı 0,5 mm'ye kadar olan damarların koagülasyonunu sağlayabilmektedir (Boyraz & Yıldız, 2016).

Nd-YAG (Neodymium-Doped: Yitrium Aluminyum Garnet) lazer: Nd-YAG lazerleri, özellikle tümör tedavisi ve endoskopik girişimlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu lazer türü, dokuda öncelikle ısınmaya neden olmakta, ardından derin dokulara ilerleyen koagülasyon etkisi oluşturmaktadır. Doku yüzeyinde büzüşme meydana gelirken, ışınlamanın sürdürülmesi durumunda doku vaporizasyonu gelişebilmektedir (Boyraz & Yıldız, 2016).

Helyum-Neon (He-Ne) lazer: Bu lazerler, yüksek dağılım ve düşük absorbsiyon özellikleri sayesinde geniş bir doku alanı üzerinde etki gösterebilmektedir. Transkutan ışınlama uygulamaları için en uygun lazer türü olarak kabul edilmektedir. Kollajen liflerinin ve hücrelerin proliferasyonunu destekleyerek doku iyileşmesine katkı sağlamakta, ayrıca ağrının azaltılmasına yardımcı olmaktadır (Boyraz & Yıldız, 2016).

Ho-YAG (Holmium: Yitrium Aluminyum Garnet) lazer: Geniş kullanım alanı nedeniyle lazerlerin 'swiss army knife'ı olarak adlandırılmaktadır. Yüksek enerjili Ho lazer sistemleri, deneyimli cerrahların daha hızlı çalışmasına ve daha hassas cerrahi kesiler oluşturmasına olanak sağlamaktadır. Bu lazer sistemleri pahalıdır (Yıldız & Tümer, 2019).

Er-YAG (Erbium: Yitrium Aluminyum Garnet) lazer: Su tarafından emilimi iyi olan Er-YAG lazerleri, dokularda yüzeysel etki göstermektedir.

Özellikle dermatoloji alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Öner Cengiz, 2024).

KTP (Potasyum-titanilfosfat) lazer: Renge göre seçici olan KTP lazeri, pigment bakımından zengin dokular tarafından fazla olan dokular tarafından daha iyi emilmektedir. Özellikle, prostat hipertrofisinin ablasyonunda kullanılmaktadır (Öner Cengiz, 2024).

Excimer lazer: Bu lazer türü, etkili ablasyon özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir. Korneayı ilgilendiren hastalıklar, arter plağı ablasyonu, psöriazis ve vitiligo tedavisinde kullanılmaktadır (Öner Cengiz, 2024).

4. Lazerin Doku Üzerindeki Etki Mekanizmaları

Lazer, uygulandığı dokuyla farklı şekillerde etkileşime girmektedir. Lazerin etkisi; dalga boyu, gücü, uygulanma süresi, hedef dokuya aktarılma şekli ve uygulandığı dokunun optik özellikleri gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Lazer dokularda fotokimyasal, fototermal ve fotoablatif etkiler oluşturmaktadır (Öner Cengiz, 2024).

Fotokimyasal etki: Lazer ışığının hedef dokuda bulunan moleküllerle etkileşmesi sonucunda kimyasal değişikliklere neden olmasıdır. Hedef dokudaki kimyasal maddelerin lazer ışığı ile etkileşimi sonucunda oluşan değişiklikler, bazı hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlayabilmektedir. Bu etki sayesinde lazerler, kanser hücrelerinin tedavisinde ve ilaç direnci gelişen bazı bakterilerin ortadan kaldırılmasında kullanılabilmektedir (Öner Cengiz, 2024).

Fototermal etki: Lazer enerjisinin hedef dokunun sıcaklığını artırması sonucu ortaya çıkmaktadır. Hedef doku enerjiyi absorbe ederek doku içerisinde bir ısı kaynağı oluşturur. Oluşan ısı artışı; metabolik faaliyetlerin durmasına, proteinlerin denatürasyonuna ve dokudaki suyun buharlaşmasına neden olabilmektedir. Daha yüksek sıcaklıklarda ise dokuda kömürleşme ve hatta erime meydana gelebilmektedir. Hedef dokunun kontrollü olarak uzaklaştırılmasının gerektiği cerrahi girişimlerde lazerin fototermal etkisinden yararlanılmaktadır. Bu etki, retinal damar hastalıklarının tedavisinde, tümörlü dokuların ortadan kaldırılmasında ve çeşitli cerrahi uygulamalarda kullanılabilmektedir (Öner Cengiz, 2024).

Fotoablasyon etki: Lazer enerjisinin hedef dokuyu oluşturan moleküllerin organik bağlarını kırarak daha küçük moleküllere ayırmasıdır. Bu mekanizma sayesinde hedeflenen doku, çevre dokulara minimum zarar verilerek kontrollü bir şekilde uzaklaştırılabilmektedir (Öner Cengiz, 2024).

Lazerlerin doku üzerindeki etkileri fotokimyasal, fototermal ve fotoablatif mekanizmalarla sınırlı değildir. Lazer uygulamaları, hücresel ve doku düzeyinde çeşitli biyolojik yanıtların ortaya çıkmasına da neden olmaktadır. Bu biyolojik etkiler, doku iyileşmesi, inflamasyonun kontrolü ve ağrının azaltılması gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynamaktadır (Boyraz & Yıldız, 2016).

Lazer uygulamalarının dokular üzerindeki biyolojik etkileri tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, subsellüler ve hücresel düzeyde

çeşitli mekanizmaları etkilediği gösterilmiştir. Lazerin temel etki mekanizması doku stimülasyonu olup bu uyarı; hücre, vasküler yapı, interstisyel doku ve immün sistem düzeylerinde gerçekleşmektedir. Lazerin biyostimülasyonundan sorumlu etkinin polarizasyon olduğu bildirilmektedir. Ayrıca lazerin dokulara uygulandığında doğrudan, akupunktur noktalarına uygulandığında ise sistemik etkiler oluşturabildiği belirtilmektedir (Boyraz & Yıldız, 2016).

Lazerin analjezik ve antiinflamatuvar etkileri çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır. Duysal sinir uçlarında ağrı algısını azaltması, kas arteriyollerindeki spazmı azaltarak reaktif vazodilatasyon oluşturması, protein sentezini ve doku rejenerasyonunu desteklemesi ile beta-endorfin düzeylerini artırması bu mekanizmalar arasında yer almaktadır. Ayrıca lazerin kemik iliğinde hematopoezi uyardığı, immün sistemi stimüle ettiği ve antibakteriyel etki gösterebildiği ileri sürülmektedir (Boyraz & Yıldız, 2016).

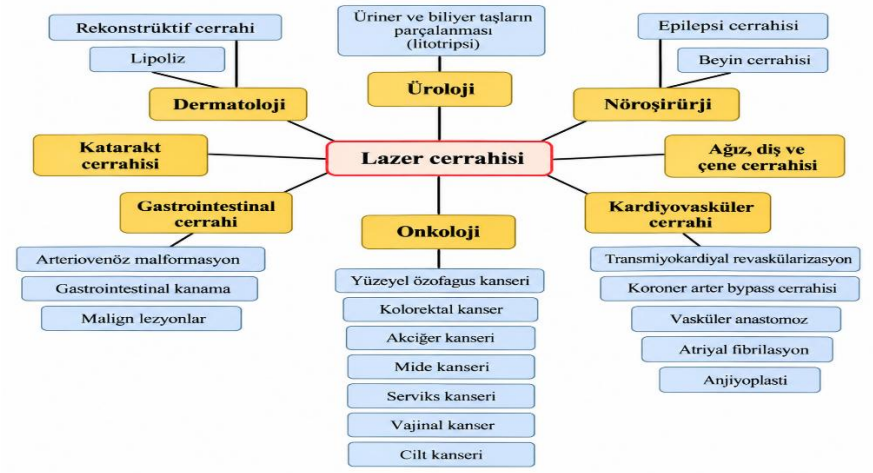
5. Lazer Cerrahisinin Avantajları

Lazer cerrahisi, doku üzerinde sağladığı kontrollü etki sayesinde cerrahi uygulamalarda çeşitli avantajlar sağlamaktadır. Lazer cerrahisinin en önemli avantajları aşağıda sıralanmıştır:

- Dokularda kansız kesilerin elde edilmesini sağlamaktadır.
- Bazı hastalıklarda kanamanın kontrol edilmesi veya tıkanıklıkların giderilmesi amacıyla kullanılabilmektedir.
- Bağırsak veya mide tıkanıklığına neden olan kolon poliplerinin ve tümörlerinin küçültülmesi ya da ortadan kaldırılması amacıyla uygulanabilmektedir.
- Biyostimülan etkisi sayesinde organizmanın kendi kendini onarma ve iyileştirme süreçlerini uyarabilmekte ve hızlandırabilmektedir.
- Hücre zarının geçirgenliğini artırarak hücrelerin oksijen, glikoz ve aminoasit alımını desteklemekte, bu sayede hücresel metabolizmayı hızlandırabilmektedir.
- Hücresel metabolizmanın hızlanmasına bağlı olarak kollajen ve elastin sentezini artırabilmektedir.
- Sinir uçları üzerindeki etkileri sayesinde ameliyat sonrası ağrıyı azaltabilmektedir.
- Lenf damarları üzerindeki etkileri ile şişliğin azaltılmasına ve tümör hücrelerinin büyümesinin sınırlandırılmasına yardımcı olabilmektedir (Khalkhal et al., 2019).

6. Lazer Cerrahisinin Güncel Kullanım Alanları

Lazer teknolojisindeki gelişmeler, farklı dalga boylarına ve doku etkileşim özelliklerine sahip lazer sistemlerinin geliştirilmesini sağlamış ve bu durum lazer cerrahisinin kullanım alanlarını önemli ölçüde genişletmiştir. Günümüzde lazerler, birçok cerrahi branşta tanı ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Lazer cerrahisinin güncel kullanım alanları aşağıda sistemler temelinde özetlenmiştir.



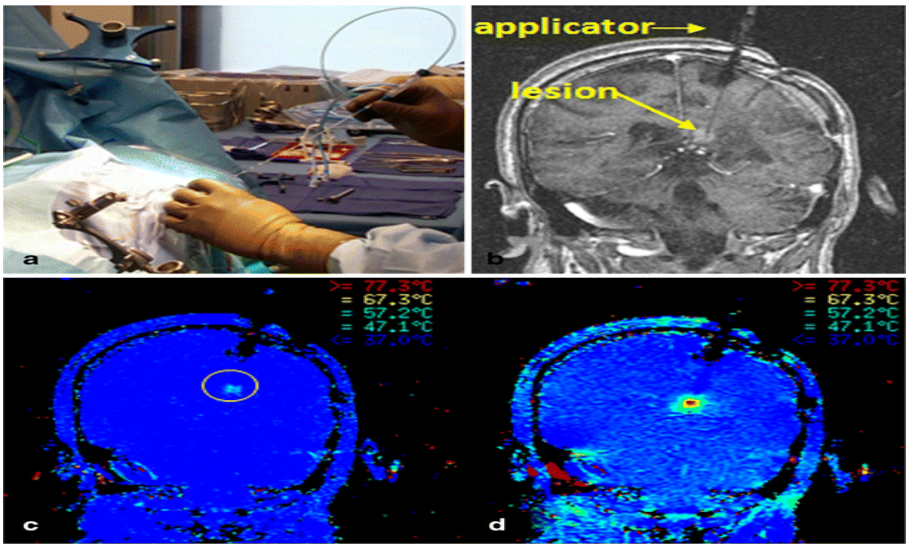
Şekil 1. Cerrahi işlemlerde lazer uygulamalarının şematik gösterimi (Khalkhal et al., 2019).

6.1. Sinir Sistemi Hastalıklarında Lazer Cerrahisi

6.1.1. Stereotaktik Lazer İnterstisyel Termal Terapi

Stereotaktik lazer interstisyel termal terapi, intrakraniyal lezyonların tedavisinde kullanılan minimal invaziv bir lazer ablasyon yöntemidir. Lazer enerjisi ile hedef dokuda kontrollü termal hasar oluşturarak koagülasyon nekrozu ve hücresel apoptoza neden olur. Özellikle açık cerrahiye uygun olmayan hastalarda ve cerrahi olarak ulaşılması güç lezyonlarda etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (Sherman et al., 2011; Hawasli et al., 2014).

Ayrıca stereotaktik lazer interstisyel termal terapi, stereotaktik epilepsi cerrahisinde derin yerleşimli ve kritik beyin bölgelerine yakın epileptik odakların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak işlem sonrasında hematom, termal hasar, ödem, enfeksiyon ve nöbet gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (Khalkhal et al., 2019).



Şekil 2. Stereotaktik lazer interstisyel termal terapi uygulamasında lazer aplikatörünün yerleştirilmesi, hedef lezyonun görüntülenmesi ve termal haritalamanın gösterildiği hasta örneği (Sherman et al., 2011).

6.1.2. Excimer Lazer Yardımlı Tıkayıcı Olmayan Anastomoz

Excimer lazer yardımlı tıkayıcı olmayan anastomoz, dev veya konvansiyonel yöntemlerle tedavi edilemeyen anevrizmaların cerrahi tedavisi için geliştirilmiş bir tekniktir. Bu yöntem, alıcı arter geçici olarak kapatılmadan ekstrakraniyal-intrakraniyal (EC-IC) veya intrakraniyal-intrakraniyal (IC-IC) bypass yapılmasına olanak sağlayarak geçici arter oklüzyonuna bağlı intraoperatif inme riskinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Sarıca et al., 2018).

Bu teknikte, greft damar ile alıcı arter arasında lazer yardımıyla anastomoz oluşturulmakta ve işlem sırasında alıcı arterdeki kan akımı korunmaktadır. Böylece yüksek akımlı bypass oluşturulurken serebral iskemi riskinin azaltılması hedeflenmektedir (Sarıca et al., 2018).

6.1.3. Dikişsiz Excimer Lazer Destekli Tıkayıcı Olmayan Anastomoz

Dikişsiz excimer lazer destekli tıkayıcı olmayan anastomoz, büyük ve kompleks intrakraniyal anevrizmaların tedavisinde kullanılan excimer lazer yardımlı tıkayıcı olmayan anastomoz tekniğinin geliştirilmiş bir versiyonudur. Dikişsiz excimer lazer destekli tıkayıcı olmayan anastomoz, excimer lazer yardımlı tıkayıcı olmayan anastomozun geçici arter oklüzyonunu önleyerek intraoperatif iskemi riskini azaltma avantajını korurken, mikro sütür gereksinimini ortadan kaldırarak tekniğin uygulanmasını kolaylaştırmayı amaçlamaktadır. Böylece ameliyat süresinin kısaltılması ve komplikasyon riskinin azaltılması hedeflenmektedir (van der Zwan et al., 2022).

6.1.4. Beyin Tümörlerinde Lazer Fotodinamik Terapi

Lazer fotodinamik terapi, tümör dokusunda biriken ışığa duyarlılaştırıcı ajanların lazer ışığı ile aktive edilmesi sonucu tümör hücrelerinin yok edilmesini

sağlayan bir tedavi yöntemidir. Beyin tümörlerinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiye destek amacıyla kullanılabilmektedir. Tedavinin başarısı, uygun ışık kaynağının seçilmesi ve ışığın hedef dokuya yeterli düzeyde ulaştırılmasına bağlıdır (Domka et al., 2023).

6.1.5. Lazer Destekli Nöroendoskopik Beyin Cerrahisi

Lazer destekli nöroendoskopik beyin cerrahisi, hidrosefali ve beyin omurilik sıvısı (BOS) sistemi ile ilişkili merkezi sinir sistemi lezyonlarının tedavisinde kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir. En sık lazer destekli endoskopik üçüncü ventrikülostomi uygulanmakta olup, endoskopik kist fenestrasyonu, septostomi, tümör rezeksiyonu veya biyopsisi ile sistoventrikülostomi de diğer kullanım alanları arasında yer almaktadır (Schuhmann et al., 2019).

6.1.6. Perkütan Lazer Disk Dekompresyonu

Perkütan lazer disk dekompresyonu, lokal anestezi altında uygulanan minimal invaziv bir girişimdir. Floroskopi rehberliğinde intervertebral diske yerleştirilen optik fiber aracılığıyla uygulanan lazer enerjisi, nükleus pulpozusun su içeriğini buharlaştırarak intradiskal basıncı azaltmaktadır. Ayrıca lazerin oluşturduğu termal etki, ağrıyı artıran sitokinlerin denatürasyonuna ve intradiskal nosiseptörlerin duyarsızlaşmasına katkı sağlamaktadır (Byval'tsev et al., 2012; Byval'tsev et al., 2015).

6.1.7. Epiduroskopik Lazer Nöral Dekompresyon

Epiduroskopik lazer nöral dekompresyon, disk hernisi, spinal stenoz, başarısız bel cerrahisi sendromu ve kronik dirençli bel ağrısının tedavisinde kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir. Epiduroskop aracılığıyla uygulanan lazer ile fibröz bantlar kesilebilmekte ve protrüde disk dokusu uzaklaştırılabilmektedir (Jo & Yang, 2013; Jo et al., 2013).

6.2. Solunum Sistemi Hastalıklarında Lazer Cerrahisi

6.2.1. Hava Yolu Tıkanıklıklarında Bronkoskopik Lazer

Bronkoskopik lazer tedavisi, malign veya benign nedenlere bağlı gelişen santral hava yolu tıkanıklıklarının giderilmesinde kullanılan tedavi yöntemidir. En sık neodimyum itriyum-alüminyum-granat (Nd:YAG) lazer kullanılmakta olup, güçlü fotokoagülasyon ve hemostaz özellikleri sayesinde hava yolu açıklığının sağlanmasına katkı sağlamaktadır. İşlem esnek veya rijid bronkoskop aracılığıyla uygulanabilmektedir (Hermes et al., 2012; Colt, 2026).

6.3. Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarında Lazer Cerrahisi

6.3.1. Transmiyokardiyal Lazer Revaskülarizasyonu

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyonu, medikal tedaviye rağmen anjinal yakınmaları devam eden ve tam revaskülarizasyon için uygun olmayan hastalarda uygulanan bir tedavi yöntemidir. İşlem sırasında CO_2 veya Ho:YAG lazer kullanılarak miyokardın hedef bölgelerine lazer uygulanmakta, böylece miyokardiyal perfüzyonun artırılması ve anjina semptomlarının hafifletilmesi amaçlanmaktadır. Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyonu sonrasında

miyokardiyal perfüzyon ve miyokard fonksiyonunda iyileşme görülebilmektedir (Khalkhal et al., 2019).

6.3.2. Endovenöz Lazer Ablasyonu

Endovenöz lazer ablasyonu, bacak varislerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir. İşlem sırasında lokal veya rejyonel anestezi altında, damar içine yerleştirilen lazer fiberi ile varisli ven termal ablasyona uğratılarak kapatılmakta ve zamanla fibrozis ile ortadan kalkmaktadır. Yüksek başarı oranı ve minimal komplikasyon görülmesi nedeniyle cerrahi sıyırma yönteminin yerini büyük ölçüde almıştır. Bununla birlikte ekimoz, cilt yanıkları, tromboflebit, derin ven trombozu, lenfödem ve parestezi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (Malskat et al., 2014).

6.3.3. Atriyal Fibrilasyonun Lazer Kateter Ablasyonu

Atriyal fibrilasyonun lazer kateter ablasyonu, pulmoner ven izolasyonu amacıyla uygulanan minimal invaziv bir tedavi yöntemidir. Femoral ven yoluyla kalbe ilerletilen kateter aracılığıyla hedef dokuya lazer enerjisi uygulanarak ablasyon gerçekleştirilmektedir. İşlem genel anestezi veya orta derecede sedasyon altında uygulanabilmektedir (Tohoku et al., 2021).

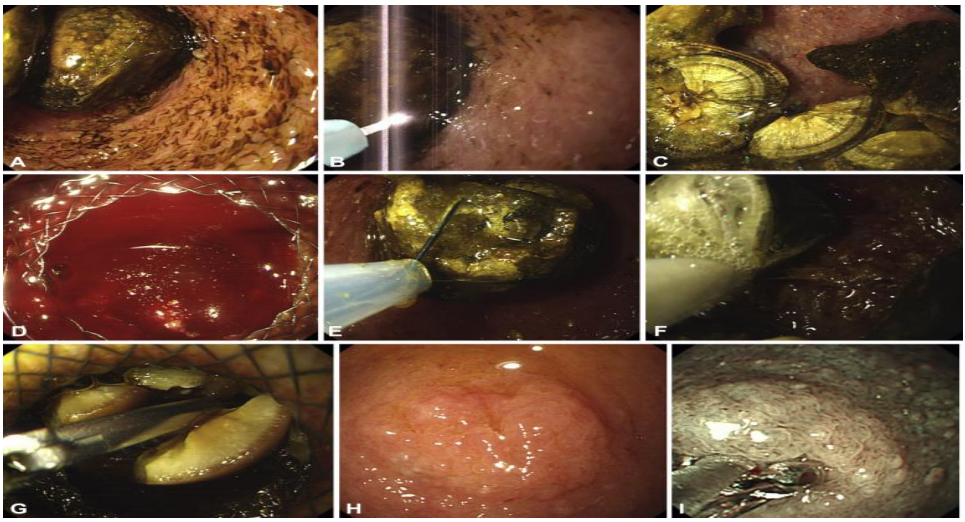
6.3.4. Excimer Lazer Koroner Anjiyoplasti

Excimer lazer koroner anjiyoplasti, geleneksel koroner anjiyografiye ek olarak kullanılan güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir. Özellikle geleneksel balon anjiyoplasti ile geçilemeyen veya genişletilemeyen koroner lezyonların tedavisinde kullanılmakta olup, uygun hastalarda klinik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayabilmektedir (Adam & Egred, 2023).

6.4. Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Lazer Cerrahisi

6.4.1. Safra Kesesi ve Kanalı Taşlarının Tedavisinde Endoskopik Lazer Litotripsi ve Litotomi

Endoskopik lazer litotripsi ve litotomi, kolesistektominin uygun olmadığı hastalarda safra kesesi ve safra kanalı taşlarının tedavisinde kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir. Endoskopik ultrasonografi (EUS) eşliğinde yerleştirilen lümene yaklaşan metal stentler aracılığıyla endoskopun safra kesesine ulaşması sağlanmakta ve lazer yardımıyla taşlar parçalanarak çıkarılabilmektedir (Wang et al., 2020).



Şekil 3. Lümen yaklaştırıcı metal stentler aracılığıyla endoskopik lazer litotripsi ve litotomi (Wang et al., 2020).

6.4.2. Hemoroid Lazer Prosedürü

Hemoroid lazer prosedürü, semptomatik ikinci ve üçüncü derece hemoroidlerin tedavisinde kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir. Diyot lazer kullanılarak hemoroidal pakelerin büzülmesi sağlanmakta, böylece hemoroidal hastalığa bağlı semptomların giderilmesi amaçlanmaktadır (Duran et al., 2020).

6.4.3. Pilonidal Sinüs Hastalığının Tedavisinde Lazer Kullanımı

Pilonidal sinüs hastalığında lazer ablasyonu, iyi tedavi etkinliği, düşük postoperatif morbidite ve kısa iyileşme süresi sağlayan minimal invaziv bir tedavi yöntemidir. Bu amaçla diyot ve Nd:YAG lazerler yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde pilonidal sinüs hastalığının tedavisinde sinüs lazer tedavisi, sinüs lazer destekli kapatma, pilonidal hastalık lazer tedavisi ve lazer destekli endoskopik pilonidal sinüs tedavisi gibi farklı lazer tekniklerinden yararlanılmaktadır (Ganduboina et al., 2023).

6.4.4. Fistül Lazer Kapatma

Fistül lazer kapatma, anal fistül tedavisinde kullanılan sfinkter koruyucu minimal invaziv bir yöntemdir. Bu teknikte, diyot lazere bağlı radyal fiber aracılığıyla uygulanan lazer enerjisi, fistül traktını çevreleyen dokuda büzüşme oluşturarak traktın kapanmasını sağlamaktadır. Fistül lazer kapatma, cerrahi girişimlerin neden olabileceği fekal inkontinans riskini azaltmayı amaçlayan tedavi seçeneklerinden biri olarak kullanılmaktadır (Duran, 2021).

6.5. Ürogenital Sistem Hastalıklarında Lazer Cerrahisi

6.5.1. Üriner Sistem Taşlarında Lazer Litotripsi

Lazer litotripsi, üriner sistem taşlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir. Lazer enerjisi, fototermal etki oluşturarak taşın parçalanmasını sağlamakta; oluşan taş parçaları sepet yardımıyla çıkarılabilmekte veya idrar yoluyla kendiliğinden atılabilecek boyutlara

getirilebilmektedir. Lazerlerin ve esnek üreteroskopların kullanıma girmesiyle, daha önce tedavisi güç olan üriner sistem taşlarının tedavisi daha etkin bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir (Lee & Jeon, 2021).

6.5.2. Benign Prostat Hiperplazisinde Lazer Kullanımı

Lazer prostatektomi, benign prostat hiperplazisinin (BPH) cerrahi tedavisinde kullanılan minimal invaziv yöntemlerden biridir. Son yıllarda holmium, thulium, KTP/Nd:YAG, Nd:YAG, diyot ve yeşil ışık lazerleri BPH tedavisinde başarılı klinik sonuçlar göstermiştir (Zhang et al., 2016). Görüntüleme eşliğinde transüretral olarak yerleştirilen fiber aracılığıyla uygulanan lazer enerjisi, prostat dokusunun kesilmesi, koagülasyonu ve buharlaştırılmasını sağlamaktadır (Akyolcu & Özbaş, 2020). Lazer prostatektominin, kan transfüzyonu gereksinimini azaltması ve hastanede kalış süresini kısaltması açısından transüretral prostat rezeksiyonuna (TURP) üstün olduğu, ancak yeniden ameliyat oranının daha yüksek olabileceği bildirilmektedir (Lee et al., 2013).

6.5.3. Laparoskopik Radikal Prostatektomi ve Lazer

Laparoskopik radikal prostatektomide, nörovasküler demetin korunması cerrahinin önemli hedeflerinden biridir. Lazer kullanımı, çevre dokularda termal hasarı en aza indirerek daha kontrollü ve hassas bir diseksiyon yapılmasına olanak sağlamakta, etkili hemostaz oluştururken nöral yapılarda kollateral hasar riskini azaltmaktadır (Yıldırım & Ateş, 2011).

6.5.4. Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi ve Lazer

Laparoskopik parsiyel nefrektomide lazer kullanımı, rekonstrüksiyon sırasında kansız bir cerrahi alanın sağlanmasına ve hiler klemplemeye gerek kalmadan daha az kanama ile cerrahinin gerçekleştirilebilmesine katkı sağlamaktadır. Böylece sıcak iskemi süresinin azaltılması ve böbrek fonksiyonlarının korunması amaçlanmaktadır (Yıldırım & Ateş, 2011).

6.6. Dermatoloji, Lipoliz ve Rekonstrüktif Cerrahide Lazer Kullanımı

Lazerler, dermisin belirli katmanlarını hedefleyerek kollajen sentezini uyarması nedeniyle rekonstrüktif cerrahi ve cilt gençleştirme uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla CO_2, Er:YAG, Nd:YAG ve diyot lazerler kullanılmakta olup, farklı lazer sistemleri hedef dokunun özelliklerine göre tercih edilmektedir (Khalkhal et al., 2019).

Lazer destekli lipoliz, optik fiber aracılığıyla gerçekleştirilen minimal invaziv bir yöntem olup, daha küçük kesilerle daha az kanama ve yara izi oluşmasına olanak sağlamaktadır (Khalkhal et al., 2019).

Ayrıca lazerler, patolojik damarları seçici olarak hedefleyebilme özellikleri sayesinde vasküler lezyonların tedavisinde de kullanılmaktadır. Özellikle hemoglobin tarafından absorbe edilen lazer sistemleri, çevre dokulara minimal zarar vererek etkili tedavi olanağı sunmaktadır (Khalkhal et al., 2019).

6.7. Kulak Burun Boğaz (KBB) Hastalıklarında Lazer Cerrahisi

6.7.1. Dış Kulakta Lazer Uygulamaları

Lazer, dış kulak stenozları, vasküler lezyonlar, polipler ve granülasyon dokularının tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle membranöz tip dış kulak stenozlarında CO_2 lazer tercih edilmektedir. Ayrıca otoplastide kulak kıkırdağının şekillendirilmesinde de CO_2 lazerden yararlanılabilmektedir (Susaman & Karlıdağ, 2019).

6.7.2. Kulak Zarında Lazer Uygulamaları

Kulak zarına yönelik lazer uygulamaları en sık miringotomi işlemlerinde kullanılmaktadır. Bu amaçla en yaygın olarak CO_2 ve Er:YAG lazerler tercih edilmektedir (Susaman & Karlıdağ, 2019).

6.7.3. Orta Kulakta Lazer Uygulamaları

Lazer, orta kulakta en sık stapes cerrahisinde kullanılmakta; ayrıca timpanoplasti, kemikçik patolojileri, kolesteatoma cerrahisi ve glomus timpanikum gibi vasküler tümörlerin tedavisinde de uygulanabilmektedir (Susaman & Karlıdağ, 2019).

6.7.4. Laringeal Kanserde Transoral Lazer Mikrocerrahisi

Transoral lazer mikrocerrahisi, erken evre larenks kanserinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan cerrahi yöntemlerden biridir. Transoral lazer mikrocerrahisi, ses tellerinde minimal termal hasar oluşturarak tümörün hassas bir şekilde çıkarılmasına olanak sağlamakta ve tekrarlayan larenks kanserinde cerrahi kurtarma yöntemi olarak da kullanılabilmektedir (Sandulache & Kupferman, 2014).

6.7.5. Lazer Tonsilektomi

Lazer tonsilektomi, tonsillektomide ameliyat süresini kısaltması, intraoperatif kan kaybını ve postoperatif ağrıyı azaltması nedeniyle kullanılan cerrahi yöntemlerden biridir. Lazer enerjisi, dokuda fototermal etki oluşturarak eş zamanlı doku kesisi ve hemostaz sağlamakta; çevre dokularda minimal hasar oluşturması sayesinde ödem ve skar gelişimini azaltabilmektedir (Tsikopoulos et al., 2023).

6.7.6. Lazer Yardımlı Uvulopalatoplasti

Lazer yardımlı uvulopalatoplasti, horlama ve obstrüktif uyku apnesinin tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Bu teknikte lazer enerjisi ile yumuşak damak ve ilişkili dokuların yeniden şekillendirilmesi sağlanarak orofarengeal alanın genişletilmesi amaçlanmaktadır. CO_2 lazer kullanılarak uygulanan lazer yardımlı uvulopalatoplasti, geleneksel yöntemlere kıyasla genel anestezi ve hastaneye yatış gereksinimini azaltabilmesi, hemostaz sağlaması ve klinik ortamda uygulanabilmesi gibi avantajlara sahiptir (Wischhusen et al., 2019).

6.8. Göz Hastalıklarında Lazer Cerrahisi

6.8.1. Kataraktta Lazer Tedavi

Femtosaniye lazer, katarakt cerrahisinde ve kırma kusurlarının tedavisinde kullanılan bir lazer teknolojisidir. Bilgisayar kontrollü olarak uygulanan femtosaniye lazer, cerrahi kesilerin bıçak kullanılmadan lazer ışınları ile oluşturulmasını sağlamaktadır. Optik darbenin kısa süresi sayesinde, cerrahi işlem sırasında kornea ve ön kamerada daha az doku hasarı oluşturabilmektedir (Çelik & Köstekli, 2021).

6.8.2. Glokomda Lazer Tedavi

Glokomda lazer tedavisi, göz içi basıncını düşürmek ve bunu normal sınırlar içinde tutmak amacıyla uygulanmaktadır. Açık açılı glokomda kullanılan lazer trabeküloplasti, göz sıvısının dışa akışını artırarak göz içi basıncının kontrol edilmesine yardımcı olmaktadır. Periferik lazer iridotomi ise açı kapanması durumlarında iris üzerinde açıklık oluşturularak göz içi sıvısının geçişini kolaylaştırmak amacıyla kullanılmaktadır. Tedaviye yanıt vermeyen ve göz içi basıncının yüksek seyrettiği olgularda diyot lazer siklofotokoagülasyon ile göz sıvısının üretimini azaltmaya yönelik işlemler yapılabilmektedir. Selektif lazer trabeküloplasti ise trabeküler ağın hedeflenen bölgelerine uygulanarak daha az skar dokusu ve ağrı oluşmasına olanak sağlayan bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Çelik & Köstekli, 2021).

6.8.3. Diyabetik Retinopatide Lazer Tedavi

Retinal lazer fotokoagülasyon, diyabetik retinopatide retinal iskemi alanlarının azaltılması ve hastalığın proliferatif evreye ilerlemesinin önlenmesi amacıyla kullanılan bir tedavi yöntemidir. Klasik lazer fotokoagülasyon, iskemik alanların ortadan kaldırılması ve retina oksijenizasyonunun artırılmasıyla etki göstermektedir. Güncel lazer teknolojileri ise retinada kalıcı değişikliklere yol açmadan retina pigment epitelini uyararak klinik iyileşme sağlayabilmektedir. Tedavinin zamanlaması ve düzenli takip, lazer tedavisinin etkinliği açısından önem taşımaktadır (Çelik & Köstekli, 2021).

6.8.4. Refraksiyon Kusurlarında Lazer Tedavi

Refraksiyon kusurlarının tedavisinde, miyopi, hipermetropi ve astigmatizma gibi görme sorunlarını düzeltmek amacıyla çeşitli lazer teknolojileri kullanılmaktadır. LASEK (Laser-Assisted Epithelial Keratomileusis) yönteminde, kornea epiteli kaldırılarak stroma yüzeyine excimer lazer uygulanmakta ve refraksiyon kusurunun düzeltilmesi amaçlanmaktadır. LASIK (Laser in Situ Keratomileusis) yönteminde ise femtosaniye lazer yardımıyla oluşturulan korneal flep sonrasında lazer uygulanmakta; daha hızlı görsel iyileşme, daha az rahatsızlık hissi ve daha yüksek hasta memnuniyeti sağlanabilmektedir.

Lazer termokeratoplasti (Laser Thermokeratoplasty, LTK), holmium-YAG lazeri kullanarak korneayı yeniden şekillendiren temassız bir lazer tekniğidir. Refraktif lentikül ekstraksiyonu (Refractive Lenticule Extraction, RELEX) ise

femtosaniye lazer kullanılarak kornea içerisinde oluşturulan lentikülün küçük bir insizyondan çıkarılmasına dayanmaktadır (Çelik & Köstekli, 2021).

7. Lazer Cerrahisinde Hasta Güvenliği ve Hemşirelik Uygulamaları

Ameliyathanede kullanılan lazerler, hastalar ve sağlık çalışanları için bazı riskler barındırmaktadır. Lazer kullanımından kaynaklanan risklerin azaltılması ve koruyucu önlemlerin alınmasıyla hasta güvenliğinin sağlanması, sağlık çalışanlarının korunması ve perioperatif hemşirelikte en iyi uygulamaların yapılması amaçlanmaktadır. Güvenli bir ortam sağlamak için, perioperatif hemşirelerin lazer kullanımından kaynaklanan risklerin farkında olmaları gerekmektedir (Öner Cengiz, 2024).

Lazerin uygunsuz kullanımı son derece tehlikeli durumlara yol açabilmekte ve dikkatsiz kullanım durumunda ameliyathanede bulunan hastalara, cerrahlara ve sağlık personeline zarar verebilmektedir. Risk alanı, lazer ışın kaynağı çevresinde yaklaşık 30 m'ye kadar uzanabilmektedir. Bu nedenle, ameliyathanenin bu alanı "lazer kontrollü alan" olarak belirlenmeli, bu alanda bulunan hasta ve sağlık çalışanları, gerekli güvenlik önlemlerini almalıdır. Alınan güvenlik önlemleri kurumdan kuruma farklılık gösterebilse de, her yerde bazı temel güvenlik önlemlerinin alınması gerekmektedir (Ünver ve Yıldırım, 2014).

Sağlık kuruluşunda lazerlerin kullanıldığı herhangi bir yerde (hastane, ofis vb.), tüm lazer ekipmanları için bir lazer güvenlik programı oluşturulmalıdır. Lazerin kullanıldığı yerlerde disiplinlerarası bir lazer güvenlik komitesi oluşturulması önemli bir unsurdur. Bu komite, lazer girişimlerine başlanmadan önce oluşturulmalıdır. Sağlık çalışanlarının lazerlerin nerede kullanıldığını bilmesi sağlanmalı ve lazerlerin kullanıldığı alanlara erişim kontrol edilmelidir. Cihaz, lazer kullanımı konusunda eğitim almış kişiler tarafından kullanılmalı ve potansiyel risklerin farkında olmayan kişiler tarafından kullanılmasını önlemek için önlemler alınmalıdır. Lazer cihazı kullanılmadığında, bekleme (standby) modunda tutulmalıdır. (Öner Cengiz, 2024; Ünver ve Yıldırım, 2014)..

Bir lazerin kullanıldığını belirtmek için işlemin yapılmakta olduğu odanın giriş kapısına "TEHLİKE, Lazer Uygulaması, Özel Gözlüklerin Kullanımı Gereklidir" gibi yazılı uyarı levhaları asılmalıdır. (Castelluccio, 2012).

.



Şekil 4. Lazerin kullanıldığı odaların kapısına yerleştirilmesi önerilen lazere özel bilgileri içeren levha (Castelluccio, 2012).

Lazer ışını yansıma yoluyla daha uzağa ulaşabileceğinden, kesinlikle direkt olarak cilalı, metal ya da yansıyan yüzeylere yönlendirilmemelidir. Lazer enerjisi ısıyı emip kırılabileceğinden, odanın duvarları ayna veya cam gibi malzemelerle kaplanmamalı ve bu tür malzemeler çevrede de bulunmamalıdır; malzemeler mat, yansıtıcı olmayan ve pürüzlü bir yüzeye sahip olmalıdır. Ameliyathanede pencere bulunmamalı ve duvarlar ile tavan, lazer ışınını yansıtmayan bir malzeme ile kaplanmalıdır. Hiçbir ekip üyesi takı takmamalıdır (Ünver ve Yıldırım, 2014).

Göz yaralanmaları, lazer tedavileriyle ilişkili başlıca riskler arasında yer aldığından, gözler korunması gereken en önemli organdır. Lazer ışınına ve yansımalarına direkt bakmaktan kaçınılmalıdır. Direkt veya yansıyan ışın, kornea veya retinada yanıklara yol açabileceği gibi, maküla veya optik sinirde hasara da neden olabilmektedir. Bu tür lazerlerde, her zaman koruyucu gözlük takılmalıdır. Daha önce zarar görmüş koruyucu gözlükler kesinlikle kullanılmamalıdır. Hastanın gözleri ve göz kapakları da lazer ışınlarının etkisinde kalmaktan korunmalıdır. Bunun için, ıslak göz pedleri (tavsiye edilen çift kat ıslak ped konması), lazer koruyucu gözlük ya da özel lazer göz siperleri kullanılabilmektedir (Ünver ve Yıldırım, 2014).

Lazer ışığı yangınlara neden olabilmektedir. Cerrahi örtüler tutuşabilir; kağıt, gaz, tahta spatula gibi maddeler yangını başlatabilir. Kulak burun boğaz cerrahisinde, endotrakeal tüpte yüksek konsantrasyonda O2 bulunabilir ve yangınlara yol açabilir. Bundan dolayı lazer kullanılan odada, yanıcı, patlayıcı gaz bulunmamasına ve ameliyat odasında yansıtıcı ayna vb. yüzeyler bulunmamasına dikkat edilmelidir. Cerrahi kompresler steril serum ile ıslatılmalı, kolay yanabilecek maddeler odadan uzaklaştırılmalıdır. Lazer uygulamalarında hasta hazırlığında yanıcı cilt antiseptikleri kullanılmamalıdır. Tutuşabilir ajanların varlığında, kuruyuncaya veya buharlaşıncaya kadar lazer aktive edilmemelidir. Hasta örtülmeden önce, alev alabilen hazırlık solüsyonunun

buharlaşması için yeterli zaman ayrılmalıdır (Ünver ve Yıldırım, 2014; Özşaker ve Karakoç, 2026).

Lazer cihazı, üretici tarafından belirtilen aralıklarla kalibre edilmelidir; kabloları yeterince uzun olmalı ve doğru şekilde bağlanmalıdır. Elektrik prizleri priz koruyucularla korunmalı, uzatma kabloları yalnızca gerekli olduğunda kullanılmalı, sıvılarla her türlü temas önlenmeli, elektrikli cihazlar üreticinin tavsiyelerine uygun olarak kullanılmalı ve tüm cihazlar düzenli olarak kontrol edilmeli, bakımları yapılmalı ve gerekirse onarılmalıdır. Yangın söndürme sistemleri kurulmalı, yanıcı maddelerin taşınması ve depolanması sırasında dikkatli olunmalı, yangın söndürücü hortumlar bulunmalı, bir yangın güvenlik planı hazırlanmalı ve personel eğitilmelidir (Özşaker ve Karakoç, 2026).

Cerrahi duman içerisinde siyanür ve formaldehit gibi zehirli gazlar ve buharların yanı sıra, bakteri ve virüslerin olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle lazer uygulama ortamında ortaya çıkan cerrahi dumanla ilişkili potansiyel tehlikeler belirlenmeli ve güvenli uygulamalar oluşturulmalıdır. Ulusal Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü (NIOSH), Mesleki Güvenlik ve Sağlık Dairesi (OSHA), Amerika Lazer Enstitüsü, Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü (ANSI), Perioperatif Hemşireler Derneği (AORN), cerrahi dumanın oda havalandırması, duman tahliye cihazları ve emme sistemleri kullanılarak havanın filtrelenmesini ve tahliye edilmesini önermektedir. Bu nedenle, lazer ekibi üyelerinin, ikinci bir savunma hattı olarak duman tahliye sistemini kullanmanın yanı sıra, partikülleri filtrelemek için yüksek filtreleme özelliğine sahip maskeler kullanması önerilmektedir (Öner Cengiz, 2024).

Cerrahi ekip üyeleri, hasta ameliyathaneye veya lazer odasına girmeden önce lazer güvenlik önlemlerini kontrol etmelidir. Buna yönelik olarak gözlük, işaretler, aparatlar, maskeler, dil bıçağı ve göz pedleri gibi lazer güvenliği açısından gereksinim duyulan malzemeler için bir lazer arabasının kurulması önerilmektedir. Lazerin güvenli kullanımını denetlemek için kullanım sırasında lazer konsolunda bir lazer asistanı olmalıdır. Lazer güvenliğinin birçok bileşeni olduğundan, lazer cerrahisinde görev alan ya da lazerden sorumlu olan hemşirenin kullanabileceği örnek bir önlem kontrol listesi AORN tarafından oluşturulmuştur. Hemşireler, kendi kontrol listelerini oluşturmak için AORN'un önerilerini kullanabilirler. Önlem kontrol listesinin kullanılması, lazer güvenlik önlemlerinin bir hatırlatıcısı olarak işlev görebilir (Öner Cengiz, 2024).

Odada alınan uygun güvenlik önlemlerini kontrol edin			
☐	Lazer işaretleri	☐	Örtmek için ıslak havlular
☐	Tüm kapılarda lazer camlar	☐	Yanmayı önleyici hazırlık
☐	Duman tahliyesi	☐	Kullanılan ebonize (karartılmış) aletlerin kurulumu
☐	Tüm çalışanlarda lazer maskelerin kullanımı	☐	Beklemede ıslak havlu kaplı el parçası
☐	Beklemede 4x4 WITH ile kapalı elyaf uç	☐	Rektal paket – Islak 4x4
☐	Boğaz ameliyatları için mayo üzerinde H_2O veya NaCl ile 60 mL enjektör	☐	Lazer güvenli endotrakeal tüp
☐	Tüm boğaz ameliyatları için trakeostomi tüpü	☐	Diğer: .....
☐	Cerrahi masa üzerinde su kabı	☐	Odada yangın söndürme tüpü

Şekil 5. Lazer kullanılan odada alınması gereken güvenlik önlemleri (Castelluccio, 2012).

Lazer tehlikelerini tespit etmek ve kontrol etmekle sorumlu sağlık personeli, bu konuda eğitilmelidir. Lazerlerin kullanımıyla ilgili kriterler belirlenmeli ve tüm çalışanlar tarafından uygulanmalıdır. Lazer güvenliğini kontrol eden bir kişi belirlenmeli ve çalışma ortamında gözlem yapmalıdır. Lazerlerin neden olduğu yaralanmalar, lazer güvenlik komitesine düzenli olarak bildirilmelidir. Lazerin olduğu ortamda çalışan kişiler, lazer güvenlik programı hakkında bilgilendirilmelidir (Ünver ve Yıldırım, 2014; Castelluccio, 2012).

Lazer cerrahisinde hemşirelik bakımının dokümantasyonu; hasta değerlendirmesi, bakım planı oluşturulması, hemşirelik tanısı, hedef/amaç ve girişimlerin tanımlanmasının yanı sıra, hastanın bakıma verdiği yanıtın bir değerlendirmesini içermelidir. Hasta güvenliğini artırmak, güvenli ve kaliteli bakım sağlamak için düzenli kalite iyileştirme projeleri gerekmektedir (Ünver ve Yıldırım, 2014; Öner Cengiz, 2024).

8. Sonuç

Lazer cerrahisi, dokular üzerinde kontrollü ve hassas etkiler oluşturabilmesi, kanama kontrolüne katkı sağlaması ve minimal invaziv cerrahi uygulamalara olanak sunması nedeniyle günümüzde birçok cerrahi alanda önemli bir kullanım alanına sahiptir. Çeşitli lazer türlerinin ve uygulama alanlarının geliştirilmesiyle birlikte lazer cerrahisinin kullanım alanları sürekli genişlemektedir. Ancak göz ve cilt yaralanmaları, yanık, yangın, cerrahi duman ve elektriksel tehlikeler gibi riskleri nedeniyle lazer uygulamalarında hasta ve çalışan güvenliğinin sağlanması önem taşımaktadır.

Ameliyathane hemşireleri, lazer cerrahisinde güvenli bir ameliyat ortamının sağlanmasında, koruyucu önlemlerin uygulanmasında, gerekli malzemelerin hazırlanmasında, lazerle ilgili güvenlik önlemlerinin izlenmesinde ve hemşirelik hbakımının etkin bir şekilde sunulmasında önemli sorumluluklar üstlenmektedir. Bu bağlamda, hemşirelerin lazer güvenliği konusundaki bilgi ve becerilerini

derinleştirmek, güvenlik önlemlerini standartlaştırmak, personelin sürekli eğitimini sürdürmek ve kalite iyileştirme çabalarını desteklemek önemlidir.

Gelecekte lazer teknolojilerinin cerrahi uygulamalardaki kullanımının gelişmesiyle birlikte, ameliyathane hemşirelerinin bu teknolojilere yönelik bilgi ve becerilerinin güncel tutulması ve güvenli bakım uygulamalarının sürdürülmesi, hasta güvenliğinin ve bakım kalitesinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

9. Kaynaklar

Adam, Z., & Egred, M. (2023). Excimer laser coronary angioplasty. In: Grech, E. D (Ed.), Practical Interventional Cardiology (ss. 323–334). CRC Press.

Akyolcu, N., Özbaş, A. (2020). Üreme sisteminin cerrahi hastalıkları ve bakımı. In: Akyocu, N., Kanan, N., Aksoy, G (Eds). Cerrahi Hemşireliği (ss. 327–432). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Azadgoli, B., & Baker, R. Y. (2016). Laser applications in surgery. *Ann Transl Med*, 4(23), 452. https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.51

Belykh, E., Yagmurlu, K., Martirosyan, N. L., Lei, T., Izadyyazdanabadi, M., Malik, K. M., … & Preul, M. C. (2017). Laser application in neurosurgery. *Surg Neurol Int*, 8, 274. https://doi.org/10.4103/sni.sni_489_16

Boyraz, İ., & Yıldız, A. (2016). Lazer çeşitleri ve yüksek yoğunluklu lazer kullanımı. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 6(1), 104–109. https://doi.org/10.16899/ctd.55797

Byvaltsev, V., Belykh, E., Panasenkov, S., Ivanov, N., Tsyganov, P., & Sorokovikov, V. (2012). Nanostructural changes of intervertebral disc after diode laser ablation. *World Neurosurg*, 77(1), 6–7. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.11.001

Byval'tsev, V. A., Panasenkov, S. Y., Belykh, E.G., Ivanov, N. A., Tsyganov, P. Y., Nikiforov, S. B., … & Kolesnikov, S. I. (2015). Nanostructure changes in the intervertebral discs after experimental laser irradiation. *Bull Exp Biol Med*, 158(4), 504–507. https://doi.org/10.1007/s10517-015-2795-y

Colt HG. Bronchoscopic laser in the management of airway disease in adults. https://www.uptodate.com/contents/bronchoscopic-laser-in-the-management-of-airway-disease-in-adults Son Erişim Tarihi: 18.08.2026.

Castelluccio, D. (2012), Implementing AORN recommended practices for laser safety. *AORN Journal*, 95: 612-627. https://doi.org/10.1016/j.aorn.2012.03.001

Çelik, S., & Köstekli, S. (2021). Göz-kulak hastalıklarında hemşirelik bakımı. In: Çelik, S (Ed.). Cerrahi Hemşireliğinde Güncel Yaklaşımlar ((ss. 709–766). Antalya: Çukurova Nobel Tıp Kitabevi.

Domka, W., Bartusik-Aebisher, D., Rudy, I., Dynarowicz, K., Pięta, K., & Aebisher, D. (2023). Photodynamic therapy in brain cancer: Mechanisms, clinical and preclinical studies and therapeutic challenges. *Frontiers in Chemistry*, 11, 1250621. https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1250621

Duran, Y. (2021). Anal fistül tedavisinde minimal invaziv seçenek; fistül traktının lazer ablasyonu, ilk deneyimlerimiz, retrospektif çalışma. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16(3), 412-416. https://doi.org/10.17517/ksutfd.948192

Duran, Y., Polat, F. R., & Topcu, B. (2020). Hemoroid hastalığı tedavisinde minimal invaziv tedavi seçeneği olarak lazer prosedürü. *Namık Kemal Tıp Dergisi*, 8(3), 443-449. https://doi.org/10.37696/nkmj.759403

Ganduboina, R., Sreekumar, A., Dutta, P., Dhawan, A., Adhnon, A., Soni, A., Sudarsan, A., Basu, A., Kumar, Y., & Mukherjee, I. (2023). Laser ablation: A unique and beneficial therapeutic option for pilonidal sinus? And the potential for further innovation-a review. *Lasers Med Sci*, 38(1), 124. https://doi.org/10.1007/s10103-023-03788-0

Hawasli, A. H., Kim, A. H., Dunn, G. P., Tran, D. D., & Leuthardt, E. C. (2014). Stereotactic laser ablation of high-grade gliomas. *Neurosurgical Focus*, 37(6), E1. https://doi.org/10.3171/2014.9.FOCUS14471

Hermes, A., Heigener, D., Gatzemeier, U., Schatz, J., & Reck, M. (2012). Efficacy and safety of bronchoscopic laser therapy in patients with tracheal and bronchial obstruction: a retrospective single institution report. *Clinical Respiratory Journal*, 6(2), 67–71. https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2011.00247.x

Jo, D. H., & Yang, H. J. (2013). The survey of the patient received the epiduroscopic laser neural decompression. *Korean J Pain*, 26(1), 27–31. https://doi.org/10.3344/kjp.2013.26.1.27

Jo, D. H., Yang, H. J., & Kim, J. J. (2013). Approach for epiduroscopic laser neural decompression in case of the sacral canal stenosis. *Korean J Pain*, 26(4), 392–395. https://doi.org/10.3344/kjp.2013.26.4.392

Khalkhal, E., Rezaei-Tavirani, M., Zali, M. R., & Akbari, Z. (2019. The evaluation of laser application in surgery: A review article. *J Lasers Med Sci,* 10(4), 104–111. https://doi.org/10.15171/jlms.2019.S18

Lee, S. H., & Jeon, S. H. (2021). Lasers for the treatment of urinary stone disease. *Investig Clin Urol*, 62(3), 241–242. https://doi.org/10.4111/icu.20210162

Lee, W. C., Lin, Y. H., Hou, C. P., Chang, P. L., Chen, C. L., Juang, H. H., & Tsui, K. H. (2013). Prostatectomy using different lasers for the treatment of benign prostate hyperplasia in aging males. *Clin Interv Aging*, 8, 1483–1488. https://doi.org/10.2147/CIA.S52697

Malskat, W. S., Poluektova, A. A., van der Geld, C. W., Neumann, H. A., Weiss, R. A., Bruijninckx, C. M., & van Gemert, M. J. (2014). Endovenous laser ablation (EVLA): a review of mechanisms, modeling outcomes, and issues for debate. *Lasers in Medical Science*, 29(2), 393–403. https://doi.org/10.1007/s10103-013-1480-5

Öner Cengiz, H. (2024). Lazer cerrahisi. In: Gürkan, A., Özbaş, A., Çavdar, İ (Eds.), Ameliyathane Hemşireliği (ss. 653–667). Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.

Özbayır, T., Hergül, F. K., & Gök, F. (2016). Ameliyathanede çevre güvenliği: Sistematik derleme. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 32(3), 146–157. https://izlik.org/JA45PS45ZE

Özşaker, E., & Karakoç, T. (2026). Ameliyathanede yanıklar: Nedenleri ve önlenmesi. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi*, 53-63. https://doi.org/10.57224/jhpr.1563956

Sandulache, V., & Kupferman, M. (2014). Transoral laser surgery for laryngeal cancer. *Rambam Maimonides Med J*, 5(2), e0012.

Sarıca, C., Özen, A., Oğur, T., Öztürk, G., & Egemen, E. (2018). Laser ve nöroşirürji'de laser kullanımı. *Türk Nöroşir Derg*, 28(3), 328–339.

Schuhmann, M. U., Kural, C., Lalla, L., Ebner, F. H., Bock, C., & Ludwig, H. C. (2019). Two-micron continuous-wave laser-assisted neuroendoscopy: Clinical experience of two ınstitutions in 524 procedures. *World Neurosurgery*, 122, e81–e88. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.064

Sherman, J. H., Hoes, K., Marcus, J., Komotar, R. J., Brennan, C. W., & Gutin, P. H. (2011). Neurosurgery for brain tumors: Update on recent technical advances. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 11(3), 313–319. https://doi.org/10.1007/s11910-011-0188-9

Susaman, N., & Karlıdağ, T. (2019). Otolojide lazer kullanımı. *Osmangazi Journal of Medıcıne*, 41(1), 102-108. https://doi.org/10.20515/otd.411722

Tohoku, S., Bordignon, S., Chen, S., Bologna, F., Urbanek, L., Operhalski, F., … & Schmidt, B. (2021). Validation of lesion durability following pulmonary vein isolation using the new third-generation laser balloon catheter in patients with recurrent atrial fibrillation. *J Cardiol*, 78(5), 388–396. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2021.07.001

Tsikopoulos, A., Fountarlis, A., Tsikopoulos, K., Dilmperis, F., Tsikopoulos, I., Garefis, K., … & Triaridis, S. (2023). CO2 laser or dissection tonsillectomy: A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Auris, Nasus, Larynx*, 50(1), 2–16. https://doi.org/10.1016/j.anl.2022.05.002

Ünver, S., & Yıldırım, M. P. (2014). Ameliyathanede lazer cerrahisine ilişkin güvenlik önlemleri. *Anatol J Clin Investig*, 8(2), 92–97.

van der Zwan, A., Gortzak, K., de Boer, B., Redegeld, S., van Thoor, S., & Tulleken, C. (2022). The sutureless excimer laser anastomosis clip pilot study: A feasibility and safety study. *Acta Neurochirurgica*, 164(7), 1861–1871. https://doi.org/10.1007/s00701-022-05182-1

Wang, W., Liu, B., Qi, K., Shi, X., Jin, Z., & Li, Z. (2020). Efficacy and safety of endoscopic laser lithotripsy and lithotomy through the lumen-apposing metal stent for giant gallbladder stones. *VideoGIE*, 5(7), 318–323. https://doi.org/10.1016/j.vgie.2020.03.005

Wischhusen, J., Qureshi, U., & Camacho, M. (2019). Laser-assisted uvulopalatoplasty (LAUP) complications and side effects: a systematic review. *Nature and Science of Sleep*, 11, 59–67. https://doi.org/10.2147/NSS.S178540

Yıldırım, B., & Ateş, M. (2011). Laser at laparoscopic applications. *Türk Üroloji Seminerleri*, 2(6), 146–158.

Yıldız, S., Tümer, M. K. (2019). Oral ve maksillofasiyal cerrahi pratiğinde kullanılan sert lazer sistemleri. *Uluslararası Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi*, 5(3), 54–61. https://izlik.org/JA23WS74XX

Zhang, X., Shen, P., He, Q., Yin, X., Chen, Z., Gui, H., … & Zeng, H. (2016). Different lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis. *Scientific Reports*, 6, 23503. https://doi.org/10.1038/srep23503

BÖLÜM 45

Kedi ve Köpeklerde Kastrasyon

Ezgi Elif Güven[1]
Muzaffer Taş[2]

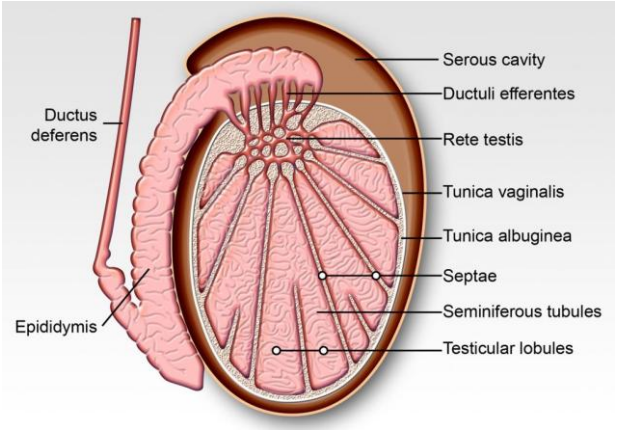
[1] Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Suni Tohumlama Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi, ORCID: 0009-0007-8112-0862
[2] Prof. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-5143-7208

1. GİRİŞ

1.1. Erkek Genital Sistemin Anatomisi

Regio Urogenitalis dişilerde vulva, erkeklerde testis ve penis'in bulunduğu yerdir. Testis'ler, epididymis'le birlikte scrotum'un içerisinde bulunan ve oval şekilli çift organlar olup, skrotum denilen torba içinde funiculus spermaticus ile birlikte bulunmaktadır. Testislerin anatomik yapısı Şekil 1'de verilmiştir. Testislerin ısısını, intraabdominal ısının altında tutma gibi önemli görevi olan skrotum, deriden bir kılıftır. İnce ve seyrek kıllı olan bu deri kılıf altında gevşek bağdoku bulunur. Bağdoku, iskelet kası yapısındaki M. Kremaster'i örter; kas katmanının altında da seröz bir zar olan tunica vaginalis testis bulunur. (Dursun, 2007).

Testisler spermatozoa denilen üreme hücrelerini üretirler. Renkleri büyük hayvanlarda mavimtrak beyaz, küçük hayvanlarda kırmızı olup kıvamları elastikidir. Büyüklükleri canlının türüne göre değişiklik gösterir. (Dursun, 2007). Köpekte horizontal olarak bulunurken kedide caudal uçları anüse doğru iştirak eder. Her iki testis dışarıdan göründüğünde kabaca oval, yanlardan basık ve dorsal sınırlarda -kedide craniodorsal- epididimis ile bağlantılıdır. Caput epididimis ve cauda epididimis testislere yapışık olarak konumlanır. Corpus epididimis bursa testicularis'i oluşturur. Kompakt yapıdaki funiculus spermaticus'un oluşturduğu eklentiler anulus inguinalis profundusa dağılmış vaziyettedir. (Gerry ve ark., 2018).



Şekil 1. Testislerin anatomisi. (Jennings ve Premanandan, 2017)

Testisi dıştan içe doğru oluşturan anatomik oluşumlar Tablo 1'de verilmiştir.

Scrotum
Tunica dartos
Fascia spermatica externa
Fascia cremasterica ve m. cremaster
Fascia spermatica interna
Tunica vaginalis testis a. Lamina pariatalis (Periorchium) b. Lamina visceralis (Epiorchium)
Tunica albuginea testis (Sadece testisi saran katman)

Tablo 1. Testisi dıştan içe doğru oluşturan anatomik oluşumlar (Dursun, 2007).

2.KONTRASEPSİYON

2.1. Tanımı

Kontrasepsiyon, fertilizasyonun veya gebeliğin önlenmesi amacıyla üreme fonksiyonlarına medikal, hormonal, immünolojik veya cerrahi yöntemlerle müdahale edilmesi olarak tanımlanabilir. (Tez ve ark, 2019).

Günümüzde hem insanlarda hem de hayvanlarda bu amaçla kullanılan bazı yöntemler bulunmaktadır. (Maenhoudt ve ark, 2014).

Evcil hayvanlarda testis veya ovaryumların dışarıya alınmasını içeren cerrahi yöntem, güvenilir ve kalıcı bir kontrasepsiyon yöntemi olarak kabul edilmektedir. Köpek ve kedilerde cerrahi sterilizasyonu tanımlamak için kullanılan başlıca terimler; ovaryum ve uterusun birlikte çıkarılmasını ifade eden ovariohisterektomi, yalnızca ovaryumların uzaklaştırılması olan ovariektomi, her iki cinsiyet için kullanılabilen ancak çoğunlukla dişi sterilizasyonunu ifade eden kısırlaştırma, testislerin çıkarılması anlamındaki orşiektomi ile erkek sterilizasyonunda kullanılan nötralizasyon ve kastrasyondur (Rhodes, 2013).

2.2. Tarihçesi

Evcil hayvanlarda cerrahi kastrasyon uygulamasının tarihinin Geç Neolitik Çağ'a (MÖ 7000–6000) kadar uzandığına ilişkin arkeolojik kanıtlar

bulunmaktadır. Erkek köpeklerde cerrahi kastrasyona ilişkin ilk yazılı belgeler ise Antik Çin, Sibirya, Yunan ve Roma kaynaklarına dayanmaktadır. (Purswell ve Jöchle, 2010).

On beşinci ve on dokuzuncu yüzyıllar arasında Avrupa'da, hayvanların kastrasyonunu gerçekleştirmek üzere özel lisansa sahip profesyonellerin bulunduğuna ilişkin tarihsel kayıtlar mevcuttur. Bu profesyoneller loncalar halinde örgütlenmiş ve yerel otoriteler veya hükümdarlar tarafından onaylanan ücret tarifelerine tabi olmuşlardır. On sekizinci yüzyılın sonları ve on dokuzuncu yüzyılda modern veteriner hekimliğin gelişmesiyle birlikte, özellikle evcil hayvanlar ve atlarda kastrasyon uygulamaları veteriner hekimler tarafından giderek daha fazla gerçekleştirilmeye başlanmış ve bu uygulamalarda daha insancıl yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. (Purswell ve Jöchle, 2010).

1940–1950'li yıllarda veteriner hekimlerin çoğunlukla büyük hayvanlarla çalışması ve fiziksel olarak daha fazla güç gerektiren uygulamalar nedeniyle erkek ağırlıklı bir meslek yapısının bulunması da cerrahi uygulamaların şekillenmesinde etkili olmuştur. (Land, 2002).

3.CERRAHİ OLMAYAN YÖNTEMLERLE KISIRLAŞTIRMA TEKNİKLERİ

3.1. İmmunizasyon Yöntemi (İmmunokontrasepsiyon)

İmmünokontrasepsiyon, hayvanların üreme sisteminde görev alan hormon, reseptör ve sperm-spesifik antijenlerin hedeflenerek bunlara karşı bağışıklık yanıtı oluşturulması ve böylece fertilitenin baskılanması esasına dayanır. Erkek hayvanlarda başlıca hedefler hipotalamo-hipofizer-gonadal eksende görev alan GnRH, FSH ve LH hormonları ile bunların reseptörleri ve fertilizasyonda rol oynayan spermatozoonlara özgü antijenlerdir. Bu yapılara karşı oluşturulan immün yanıt, hormonal aktivitenin veya sperm fonksiyonlarının baskılanmasını sağlayarak üreme yeteneğinin azaltılmasını amaçlamaktadır. (Naz, 2011).

İmmünokontraseptif aşıların geliştirilmesinde üreme sürecinin farklı aşamalarında görev alan çok sayıda biyolojik hedef araştırılmıştır. Bu kapsamda GnRH, LH ve FSH gibi gonadotropinler ile bunların reseptörleri; ayrıca spermatozoonlara özgü proteinler ve zona pellucida glikoproteinleri kontraseptif aşıların geliştirilmesi amacıyla incelenmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında bu hedeflere yönelik immünizasyonun üreme fonksiyonlarını ve fertiliteyi farklı düzeylerde baskılayabildiği gösterilmiştir. GnRH temelli aşıların hem erkek hem de dişi hayvanlarda kontraseptif etkinlik gösterebildiği bildirilirken, LH ve FSH temelli yaklaşımlarda etkinlik ve hormonal yan etkiler bakımından bazı sınırlılıkların bulunduğu belirtilmektedir. Özellikle LH'yi hedefleyen uygulamalarda steroid hormon profilindeki değişiklikler, FSH temelli uygulamalarda ise elde edilen sonuçların farklılık göstermesi, Bu yaklaşımların

kullanımında daha etkili ve güvenilir çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır (Gupta ve ark., 2014).

3.1.1. Gonadotropin Serbest Bırakıcı Hormon (GnRH) Uygulamaları

GnRH, erkek ve dişi hayvanlarda üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde merkezi rol oynayan hipotalamik bir hormondur. GnRH'ye yönelik immünokontraseptif aşılar, GnRH'ye karşı oluşan antikorlar aracılığıyla LH ve FSH salınımını baskılayarak üreme fonksiyonlarını azaltır. Bununla birlikte, bireysel immün yanıt farklılıkları, tekrarlayan doz gereksinimi ve düşük immünojenisite nedeniyle taşıyıcı protein veya adjuvan ihtiyacı yöntemin başlıca sınırlılıklarıdır. Buna karşın, her iki cinsiyette üreme döngüsü ve cinsel davranışların kontrolünü sağlayabilmesi önemli bir avantajdır. GonaCon, Improvac ve IPS-21 gibi GnRH aşılarının farklı hayvan türlerinde fertiliteyi baskılayabildiği, ancak özellikle erkek hayvanlardaki etkinliklerine ilişkin çalışmaların halen sınırlı olduğu bildirilmiştir (Türk ve Ataman, 2016).

3.1.2. Luteinizan Hormon (LH)'a Karşı Yapılan Uygulamalar

LH, erkek ve dişi üremesinde rol oynadığından, hormon ve reseptörlerine yönelik aşılar kontraseptif amaçla geliştirilmiştir. Erkek köpeklerde yapılan çalışmalarda, tekrarlanan LH aşılamalarının yaklaşık bir yıl süreyle geçici infertilite sağlayabildiği ve uygulama sonlandırıldığında fertilitenin yeniden kazanılabildiği bildirilmiştir (Türk ve Ataman, 2016).

3.1.3. Folikül Uyarıcı Hormon (FSH)'a Karşı Yapılan Uygulamalar

FSH, erkeklerde Sertoli hücreleri ve seminifer tübüller üzerinden spermatogenezin sürdürülmesinde önemli rol oynar; FSH ve LH'nin baskılanması ise testis içi testosteron düzeylerini azaltarak spermatogenezi baskılayabilir. (Louwagie ve ark., 2023; Wang ve ark., 2024). Erişkin erkek rhesus maymunlarında FSH'ye karşı immünizasyonun antikor oluşumu ve spermatogenez baskılanmasına neden olduğu, ancak serum testosteron, LH ve spontan ejakülasyonun kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir (Wickings ve Nieschlag, 1980). Bu durum, FSH'nin androjenik fonksiyonları koruyarak spermatogenezi ve fertiliteyi azaltmada potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir.

3.1.4. Spermlere-Spesifik-Proteinler'e Karşı Üretilen Ajanlar

Spermatozoonlarda bulunan ve fertilizasyonda rol alan çeşitli proteinler, immünokontrasepsiyonda potansiyel hedefler olarak değerlendirilmektedir. Bu proteinlere karşı oluşan antisperm antikorlarının sperm hareketliliği, sperm-oosit etkileşimi, akrozom reaksiyonu ve fertilizasyonu olumsuz etkileyerek fertiliteyi azaltabildiği bildirilmiştir. FA-1, PH20, fertilin (PH30), LDH-C4, SP-10, SP-17, SP-56, YLP12, CatSper1, Eppin, Izumo ve proakrozin bu kapsamda araştırılan başlıca sperm-spesifik antijenlerdir. Ancak immün yanıtın antijen, hayvan türü

ve uygulama protokolüne göre değişmesi nedeniyle daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Naz, 2006; Gupta ve ark., 2014).

3.2. İntratestiküler, İntraepididimal ve İntravasal Enjeksiyon Yöntemleri

Kimyasal ajanların testis, epididimis veya vas deferense uygulanmasıyla spermatogenez baskılanarak azospermi ve geçici ya da kalıcı infertilite oluşturulabilir. Ajanın özelliklerine bağlı olarak etkinlik geri dönüşümlü veya kalıcı olabilir ve özellikle geniş kapsamlı hayvan popülasyonu kontrol programlarında alternatif bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (Kutzler ve ark., 2006).

Kimyasal kastrasyon; uygulama kolaylığı, düşük maliyeti ve cerrahi yönteme alternatif oluşturması gibi önemli avantajlara sahiptir. Kullanılan ajana bağlı olarak fertilitenin geçici veya geri dönüşümsüz şekilde baskılanabilmesi, istenmeyen cinsel davranışların azaltılması ve etkinin doğrudan hedef organda oluşturularak sistemik yan etkilerin sınırlanabilmesi yöntemin öne çıkan özelliklerindendir. Ayrıca kimyasal ajanların kolay taşınabilmesi ve saklanabilmesi, geniş çaplı sterilizasyon programlarında kullanımını kolaylaştırmaktadır. Özellikle cerrahi ve genel anestezi açısından risk taşıyan yaşlı hayvanlarda hızlı ve pratik bir alternatif sunması da önemli bir avantaj olarak değerlendirilmektedir. (Pineda ve ark., 1977).

3.3. Burdizzo (Emaskülatom) Yöntemi

Emaskülatom yöntemi özellikle koç ve tekelerde kapalı kastrasyon olarak tanımlanan spermatik kord ve ilgili kan damarlarının ile sinirlerin ezilmesiyle yani testise giden kan akımının kesilmesi amacıyla geliştirilen bir aletin adıdır. Bu işlem gerçekleştirildikten sonra testis dejenere olur ve atrofisi şekillenir. Burdizzo yöntemi esas olarak çiftlik hayvanlarında kapalı kastrasyon amacıyla kullanılan bir yöntem olup, kedi ve köpeklerde rutin bir kısırlaştırma yöntemi değildir. (Türk ve Ataman, 2016).

3.4. Non İnvaziv Mekanik Yöntemler

Yüksek enerjili terapötik ultrason, erkek köpeklerde cerrahi olmayan sterilizasyon amacıyla araştırılan yöntemlerden biridir. Termal ve mekanik etkileriyle testiküler dejenerasyon, spermatogenez baskılanması ve azoospermiye yol açabildiği; ayrıca testis hacmini ve sperm üretimini azaltarak oksidatif stres kaynaklı doku hasarı oluşturabildiği bildirilmiştir (Khanbazi ve ark., 2020).

Pawar ve ark. (2022), 1 ve 3 MHz terapötik ultrasonun erkek köpeklerde testiküler atrofi, testosteron azalması ve azoospermi oluşturduğunu; 1 MHz'nin 3 MHz'ye göre daha etkili olduğunu bildirmiştir.

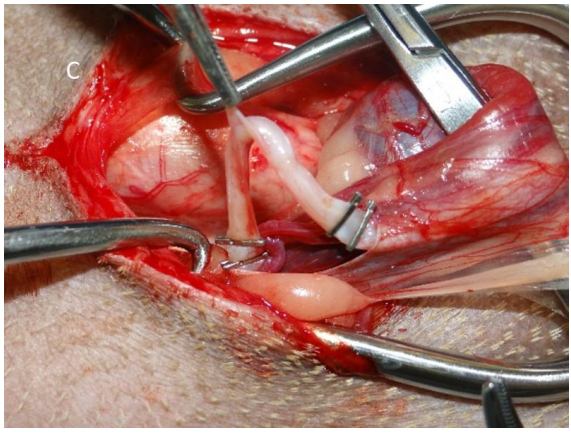
Romagnoli ve ark. (2024) tarafından yayımlanan WSAVA üreme kontrolü kılavuzunda, terapötik ultrasonun köpeklerde testis, epididimis veya ductus deferens üzerine uygulanarak testiküler hasar, hacim azalması ve kalıcı

azoospermi oluşturabileceği; ancak yöntemin standardizasyonu ve uzun dönem güvenilirliği için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

4.CERRAHİ YÖNTEMLERLE KISIRLAŞTIRMA TEKNİKLERİ

4.1. Vazektomi

Vazektomi, erkek üreme yeteneğinin engellenmesi ancak cinsel isteğin devam etmesini sağlayan cerrahi bir işlemdir. Vas deferensin bir bölümü kesilip çıkarılır ya da vas deferens bağlanır. (Şekil-2). Androjenlerin salgılanmasını engellemediği için de cinsel istek devam eder. (Nabi, 2015). Bu teknik evcil hayvanlarda testislerin fonksiyonlarını korumasına rağmen üreme becerisini kalıcı olarak kaldırarak kontrasepsiyonun kalıcı olarak devam etmesini sağlayan bir yöntemdir. Kastrasyondan sonra evcil hayvanlarda ortaya çıkan hareketsizlik, idrar taşı oluşumu ve kilo alma gibi durumlar vazektomide görülmediğinden avantaj sağlar. Ancak yine de hayvanların genel anesteziye alınması gerekmektedir ve vazektomide testisler korunduğu için testosteron üretimi ve buna bağlı cinsel davranışlar devam eder. Aynı zamanda vazektomi cinsel isteği bitirmediğinden doğum kontrol için üreme kontrolünü sağlar. (Barfield, 2006). Vazektomi sonrasında spermatozoonların üreme kanalında kalabilmesi nedeniyle, cerrahi işlemden hemen sonra infertilite garanti edilmez. Bu nedenle çiftleştirmeden önce semen analizi ile azoosperminin doğrulanması gerekir. (Nabi, 2015).



Şekil 2. Vazektomi operasyonunda vas deferensin bir kısmının çıkarılması. (Vetlexicon, 2026).

4.2. Kastrasyon (Orşiektomi)

Günümüzde birçok hayvan türünde kabul gören ve etkili olan bir fertilite kontrol yöntemi olarak bilinir.

4.2.1. Tanımı

Kastrasyon, erkek hayvanlarda testislerin çıkarılması veya kanlanmasının engellenmesi yoluyla üreme yeteneğinin ortadan kaldırılmasıdır. Eneme ve iğdiş etme olarak da adlandırılan bu işlem, dişilerde ovarektomi (ovaryumların çıkarılması) veya ovaryohisterektomi (ovaryum ve uterusun çıkarılması) şeklinde uygulanmaktadır**.** (Keşküş, 2015).

4.2.2. Tarihçesi

Kastrasyon, evcil hayvanlarda çok eski dönemlerden beri uygulanan cerrahi işlemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Uygulamanın kesin olarak hangi dönemde başladığı bilinmemekle birlikte, hayvanların evcilleştirilmesiyle birlikte ortaya çıktığı düşünülmektedir. Arkeolojik ve tarihsel değerlendirmeler, Cilalı Taş Devri'nde hem insanlarda hem de hayvanlarda kastrasyon uygulamalarının gerçekleştirildiğine işaret etmektedir. Bunun yanı sıra, Babil Kralı Hammurabi dönemine ait kanunlarda yer alan bazı hükümlerde kullanılan "öküz" ifadesinin kastre edilmiş erkek sığırları tanımladığı yönündeki görüşler, kastrasyon uygulamasının Mezopotamya toplumlarında da eski dönemlerden itibaren bilindiğini düşündürmektedir (Samsar, 1978).

4.2.3. Kastrasyon Operasyonunun Endikasyonları, Faydaları ve Zararları

Kasrasyon yapılan hayvanların ekonomik, davranışsal değişim, tedavi edici sonuçlar, yaşam süresindeki değişim ve diğer patolojiler hakkındaki durumları incelenmiştir.

4.2.3.1. Ekonomik Yararlar

Kastrasyon, köpek ve kedi popülasyonunun kontrolünü sağlayarak istenmeyen ekonomik giderleri azaltır (Howe, 2006).

4.2.3.2. Davranışsal Problemler

Kastrasyon, erkek hayvanlarda davranış problemlerinin azaltılması amacıyla uygulanmakta; bazı köpeklerde dolaşma, idrarla işaretleme, çiftleşme davranışı ve libido gibi testosteronla ilişkili davranışları azaltarak hayvanların daha sakin ve yönetilebilir olmasına katkı sağlayabilmektedir (Bakır ve ark., 2006; Reichler, 2008; Urfer & Kaeberlein, 2019).

Erkek köpeklerde plazma testosteron konsantrasyonu, prepubertal dönemden pubertal döneme geçiş sırasında belirgin bir artış göstermekte ve pubertal dönem sonrasında yüksek düzeylerde seyretmektedir (Pathirana ve ark., 2012).

Kastrasyon sonrası erkek köpeklerin yaklaşık %60'ında erkekler arası agresif davranışların azaldığı; bu azalmanın %25'inde hızlı, %35'inde ise kademeli gerçekleştiği bildirilmiştir (Fogle, 1990).

Başka bir araştırmada da benzer sonuçlar ortaya çıkmış, Yetişkin erkek köpeklerin yaklaşık %25'inde, kastrasyon sonrası insanlara veya diğer köpeklere yönelik agresif davranışlarda %50–90'a varan azalma görülmüş ve kastrasyon yaşının davranışsal sonuçları etkilemediği bildirilmiştir (Neilson ve Eckstein, 1997).

4.2.3.3. Tedavi Edici Yararları

Kastrasyon; testislerin komplike yaralanmaları, tümör ve fistülleri ile hidrosel, hematosel, varikosel, orşitis, periorşitis, kriptorşidizm ve inguinal, perineal veya skrotal herni gibi durumlarda zorunlu olarak uygulanabilmektedir (Keşküş, 2015).

4.2.3.4. Yaşam Süresi

Bazı çalışmalarda kısırlaştırılmış köpeklerde daha uzun yaşam süresi bildirilmiş olmakla birlikte, bu ilişkinin yaş, ırk, cinsiyet, sağlık durumu ve yaşam koşulları gibi faktörlerden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. (Reichler, 2009).

4.2.3.5. Meme Tümörü

Erkek köpeklerde meme tümörleri oldukça nadir görülmekte ve mevcut çalışmalar bu tümörlerin çoğunlukla benign karakterde olduğunu göstermektedir. Saba ve ark. (2007).

Bearss ve ark. (2012) ise 18 erkek köpekte 27 meme tümörünü incelemiş ve olguların çoğunun kastre köpeklerde görülmesine rağmen, kastrasyon ile meme tümörü gelişimi arasında kesin bir ilişki kurulamayacağını belirtmiştir.

Güncel bir derlemede de erkek köpeklerde meme tümörlerinin nadir olduğu ve kısırlaştırmanın bu tümörlerin gelişimi üzerindeki etkisinin henüz net olarak ortaya konulamadığı bildirilmiştir (Tkaczyk-Wlizło ve ark., 2024). Bu nedenle erkek köpeklerde kastrasyonun meme tümörlerine karşı koruyucu veya risk artırıcı bir etkisi olduğunu söylemek için mevcut kanıtlar yetersizdir. (Saba ve ark., 2007; Bearss ve ark., 2012; Tkaczyk-Wlizło ve ark., 2024).

4.2.3.6. Üreme kanalı patolojileri

Erkek köpek ve kedilerde; kronik prostatitis, benign prostat hiperplazisi, ve perineal hernia gibi androjen hormonların etkisiyle ortaya çıkan hastalıklara karşı profilaktik ve terapötik etkilere sahiptir. Ayrıca üreme kanalı tümörleri, spermatik kord torsiyonu, epididymitis ve orşitis gibi vakaların azalmasına katkı sağlamaktadır. (Reichler, 2009).

4.2.3.7. Ortopedik Problemler

Prepubertal dönemde gerçekleştirilen gonadektominin büyüme plaklarının kapanma zamanını etkileyebileceği ve bazı köpeklerde ortopedik hastalık riskini değiştirebileceği bildirilmiştir. Bu etkilerin kısırlaştırma yaşı, ırk ve bireysel özelliklere göre farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. (Salmari ve ark., 1991).

Büyüme plaklarının farklı zamanlarda kapanması nedeniyle erken kastrasyon, köpeklerde iskelet gelişiminde orantısızlıklara yol açarak kemik ve eklem fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Beş buçuk aylıktan önce kastrasyonun kalça displazisi riskini artırdığı, ancak hastalığın şiddetini azaltabildiği ve bu durumun kemiklerin uzamasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Spain ve ark., 2004).

4.2.3.8. Kilo Problemi

Kastrasyon sonrasında enerji gereksiniminin ve vücut ağırlığının değişebileceği, ancak kilo artışı ve obezite riskinin hayvanın yaşı, beslenmesi, fiziksel aktivitesi ve bireysel özelliklerine bağlı olduğu bildirilmektedir. (Tez, 2018).

Köpeklerde obezite, kastrasyonun kesin bir sonucu olmamakla beraber kontrollü diyet ve uygun egzersizler ile kontrol altına alınabilmektedir. (Kustritz, 2007).

4.2.3.9. Dermatolojik Değişiklikler ve Hipotiroidizm

Bazı çalışmalarda kısırlaştırılmış köpeklerde hipotiroidizm ile ilişkili bir risk artışı bildirilmiştir; ancak bu ilişkinin nedensel olup olmadığı kesin değildir. (Panciera, 1994).

Cerrahi sterilizasyon sonrası bazı köpek ırklarında deri ve kıl örtüsünde değişiklikler görülmekle birlikte, üreme hormonlarının bu yapılar üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir (Reichler, 2009).

4.2.3.10. Aşı Reaksiyonları

Moore ve ark. (2005), kısırlaştırılmış köpeklerde anafilaksi, şok, ürtiker ve kardiyovasküler reaksiyonlar gibi aşıya bağlı yan etkilerin, kısırlaştırılmamış köpeklere göre %27 daha fazla görüldüğünü bildirmiştir.

4.2.4. Kastrasyon Operasyonunun Kontraendikasyonları

Kastrasyon için uygun yaş; hayvanın türü, ırkı, büyüme durumu, genel sağlık durumu ve operasyonun amacı dikkate alınarak bireysel olarak belirlenmelidir. Özellikle büyüme dönemindeki hayvanlarda erken gonadektominin olası ortopedik ve gelişimsel etkileri değerlendirilmelidir. Ayrıca genel sağlık durumu uygun olmayan, bağışıklığı yetersiz veya aktif enfeksiyonu bulunan hayvanlarda elektif kastrasyonun ertelenmesi ve hastanın klinik durumunun öncelikle stabilize edilmesi önerilmektedir. Bu nedenle kastrasyon kararı, hayvanın yaşı, ırkı, vücut

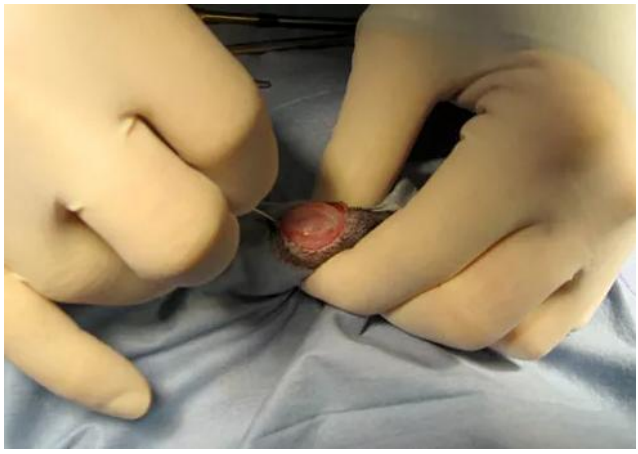
büyüklüğü, sağlık durumu ve yaşam koşulları dikkate alınarak bireysel olarak verilmelidir. (Romagnoli ve ark., 2024; Aslanbey ve Candaş, 1987).

4.2.5. Köpeklerde Kastrasyon

4.2.5.1. Scrotal Kastrasyon

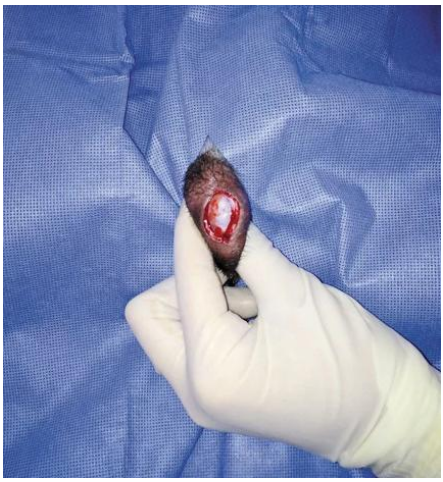
Genel veya lokal anestezi uygulanarak anestezi indüksiyonu gerçekleştirilmiş hayvan operasyon masası üzerine sırt üstü yatırılır ve arka bacakları açık olarak tespit edilir.

Scrotum üzerindeki tüyler tıraş edilir. Eğer kullanılacaksa %7.5 Povidon iyot tıraşlı bölgeye sıkılarak kuruduktan sonra temizlenir. Sırayla batikon ve alkol uygulaması yapılarak scrotum bölgesinin dezenfeksiyonu sağlanır. Operasyonu gerçekleştirecek olan kişi steril eldiven ve önlük giyerek serviyet örtüsünü dezenfeksiyonu sağlanan bölgeye sabitler. Daha sonra scrotum derisine bulbus penis'in hemen gerisinde, raphe scroti üzerinden veya her iki testisin üzerinden çift taraflı olarak testislerin boyutuna göre 3- 5 cm'lik median bir ensizyon yapılır. (Şekil-3).



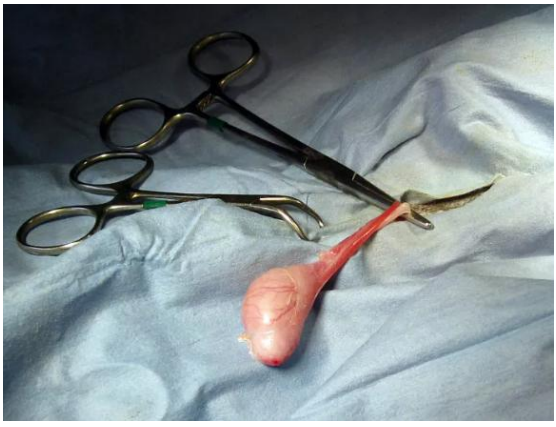
Şekil 3. Raphe scroti üzerinden ensizyon. (Murray, 2022).

Testislere dışarıdan basınç yapılarak ensizyon yapılan yönlere doğru Şekil 4'de gösterildiği şekilde itilir. Eğer ensizyon çift taraflı yapıldıysa her iki testis için ayrı ayrı bu işlem uygulanmalıdır.



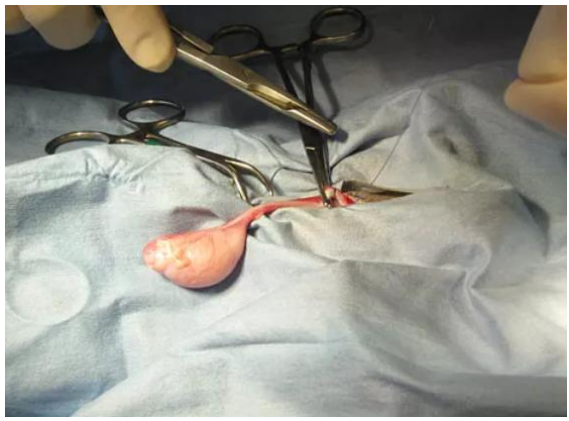
Şekil 4. Testislerin ensizyon yarasına doğru itilmesi. (Woodruff ve Bushby, 2015).

Bistüri ile tunica dartos ve tunica vaginalis dikkatlice kesilir. Daha sonra testis, makas veya hemostatik kullanılarak yapılan küt diseksiyonlarla serbest hale getirilir ve ensizyon yapılan yaradan dışarıya çekilir. Kaymaması için steril bir gazlı bezle tutulan testis, ensizyondan dışarı doğru çekilirken, arka tarafındaki lig. scroti bistüri ile kesilir. Funiculus spermaticus'u örten zarların kalıntıları ensizyondan içeriye doğru ittirilir ve funiculus spermaticus tam anlamıyla serbest kalır. Daha sonrasında funiculus spermaticus üzerinde canalis inguinalis'e yakın olacak bir yerden Şekil 5'de görüldüğü gibi hemostatik pens tutturulur.



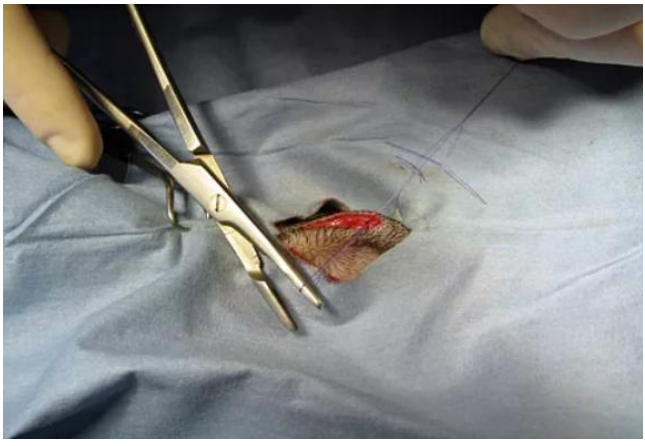
Şekil 5. Funiculus spermaticus'un hemostatik pens ile tutulması. (Murray, 2022).

Hemostatik pensin altındaki kısmından, operasyonu gerçekleştiren hekimin tercihine göre USP 0/ USP 1 katgütle transfiksan bir ligatür atılarak sıkıca düğümlenir. (Şekil-6).



Şekil 6. Ligatür atılması. (Murray, 2022).

Hemostatik pens daha önce tutturulan yerden biraz aşağıya kaydırılır. Daha sonra hemostatik pens ve ligatür arasında kalan bölgeden makas veya büstiri ile kesilerek testis uzaklaştırılır. Kesim işleminden önce ligatürün sağlamlığı ve kanama durumu tespit edilir. Spermatik kordonun proximal kalıntısı dikkatlice ensizyon boşluğuna itilir. Diğer testis, aynı ensizyondan veya ikinci ensizyon yarasında aynı işlemler tekrarlanarak dışarıya çıkartılır. Deri üzerindeki ensizyon yarası, operasyonu gerçekleştiren hekimin tercihine göre emilebilen veya emilemeyen bir dikiş materyali ile basit ayrı dikişle kapatılır ve operasyon tamamlanır. (Şekil-7).

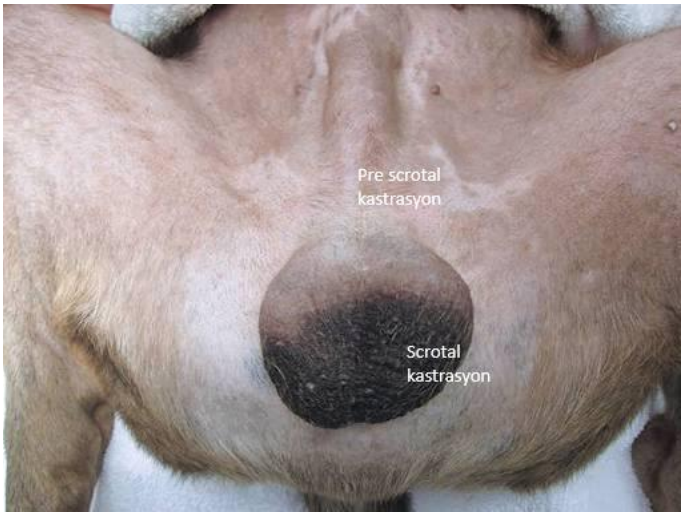


Şekil 7. Scrotum üzerindeki ensizyon yarasının kapatılması. (Murray, 2022).

Küçük ensizyonlarda yara bölgesi açık bırakılabilir. (Bush ve Bayat, 2007; Cengiz, 2006; Günay ve ark., 2004; Fossum, 2012; Murray, 2022; Woodruff ve Bushby, 2015). Postoperatif antibiyotik kullanımı rutin olarak her olguda gerekli olmayıp, enfeksiyon riski ve klinik değerlendirmeye göre uygulanmalıdır.

4.2.5.2. Prescrotal Kastrasyon

Genel veya lokal anestezi uygulanarak anestezi indüksiyonu gerçekleştirilmiş hayvan operasyon masası üzerine sırt üstü yatırılır ve arka bacakları açık olarak tespit edilir. Prescrotal kastrasyon operasyonu için prepisyumdan skrotuma kadar olan bölge tıraş edilir. Scrotal kastrasyon operasyonu için yapılacak tıraş bölgesi ile prescrotal kastrasyon operasyon için yapılacak tıraş bölgesinin farkı Şekil 8'de gösterilmiştir. Eğer kullanılacaksa %7.5 Povidon iyot tıraşlı bölgeye sıkılarak kuruduktan sonra temizlenir. Sırayla batikon ve alkol uygulaması yapılarak scrotum bölgesinin dezenfeksiyonu sağlanır. Operasyonu gerçekleştirecek olan kişi steril eldiven ve önlük giyerek serviyet örtüsünü dezenfeksiyonu sağlanan bölgeye sabitler.



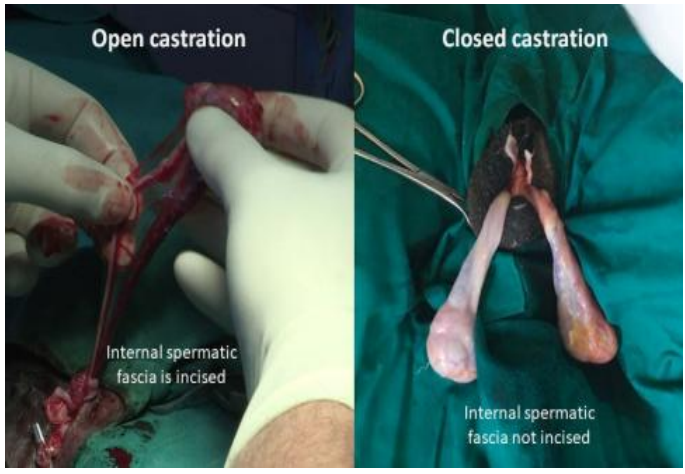
Şekil 8. Scrotal ve Pre-scrotal kastrasyon bölgelerinin karşılaştırılmaları. (DiGangi ve ark., 2016).

Daha sonra scrotumun hemen cranialinden köpeğin boyutuna göre 3-5 cm'lik bir ensizyon yapılır. (Şekil-9).



Şekil 9. Scrotumun cranialinden yapılan ensizyon. (Woodruff ve Bushby, 2015).

Testislere dışarıdan basınç yapılarak ensizyon yapılan yöne doğru itilerek çıkartılır. Daha sonra scrotal yöntemde de uygulanabilecek olan açık veya kapalı kastrasyon tekniklerinden birini uygulamaya karar verilir. (Şekil-10). Açık teknikte fascia spermatica interna kesilir, kapalı teknikte ise kesilmez. Açık teknik spermatik kordun doğrudan görülmesini sağlar ancak peritonun tamamen gözükmesine neden olur ki bu da enfeksiyon riskini arttırmaktadır.



Şekil 10. Açık ve kapalı kastrasyon teknikleri. (Edinburg Üniversitesi, 2024).

Açık kastrasyon tekniğinde hemostatikler kullanılarak epididimis ile tunica vaginalis birbirinden ayrılır ve testis yavaşça dışarıya çekilir. Ductus deferens ile funiculus spermaticus arasına iki tane hemostatik yerleştirilir ve hemostatik pensin altından 2/0 veya 3/0 emilebilir sütür malzemesi kullanarak hem duktus deferens hem de funiculus spermaticusun çevresini saran bir ligatür yerleştirilir. Ligatürün sağlamlığı kontrol edildikten sonra doku iki hemostatik pens arasından

kesilir. Tunica vaginalis Şekil 11'te gözüktüğü şekilde kapatılır. Diğer testis için de aynı işlemler uygulanır.



Şekil 11. Tunica vaginalis'in kapatılması. (Edinburg Üniversitesi, 2024).

Kapalı kastrasyon tekniği, fascia spermatica internanın kesilmemesi dışında açık teknikle aynı şekilde yapılır. Epididimisin uygun bağının kesilmesi gerekir. Fascia spermatica internayı, m. cremasteri, duktus deferensleri ve funiculus spermaticusu çevreleyen ligatürler, açık teknikle aynı şekilde yapılır. Tunica vaginalisin ayrıca kapatılmasına gerek yoktur. Diğer testis için de aynı işlemler uygulanır.

Prescrotal kastrasyon operasyonu tamamlandıktan sonra deri üzerindeki ensizyon yarası, operasyonu gerçekleştiren hekimin tercihine göre emilebilen veya emilemeyen bir dikiş materyali ile basit ayrı dikişle kapatılır ve operasyon tamamlanır. (Bush ve Bayat, 2007; Cengiz, 2006; Günay ve ark., 2004; Murray, 2022; Woodruff ve Bushby, 2015). (Şekil-12).



Şekil 12. Prescrotal kastrasyon operasyonundan sonra ensizyon yarasının kapatılması. (Woodruff ve Bushby, 2015).

4.2.6. Kedilerde Kastrasyon

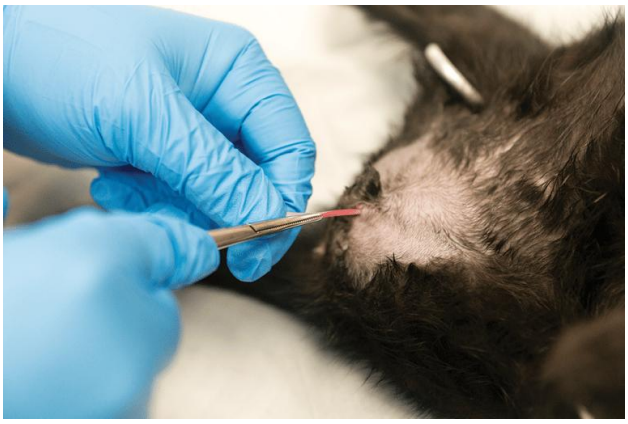
Genel veya lokal anestezi uygulanarak anestezi indüksiyonu gerçekleştirilmiş olan kedi operasyon masası üzerine sırt üstü ya da arka bacaklardan biri ön bacaklarının yanına gerdirilerek yatırılır ve arka bacakları açık olarak tespit edilir.

Scrotum üzerindeki tüyler tıraş edilir. Eğer kullanılacaksa %7.5 Povidon iyot tıraşlı bölgeye sıkılarak kuruduktan sonra temizlenir. Sırayla batikon ve alkol uygulaması yapılarak scrotum bölgesinin dezenfeksiyonu sağlanır. Operasyonu gerçekleştirecek olan kişi steril eldiven ve önlük giyerek serviyet örtüsünü dezenfeksiyonu sağlanan bölgeye sabitler. Scrotumdaki bir testis baş ya da işaret parmağı ile scrotum tabanına bastırılarak palpe edilir. Testislerin üzerine bilateral skrotal ensizyonlar 0.5-1 cm arası kranialden kaudale Şekil 13'de gösterildiği gibi ensizyon yapılır.



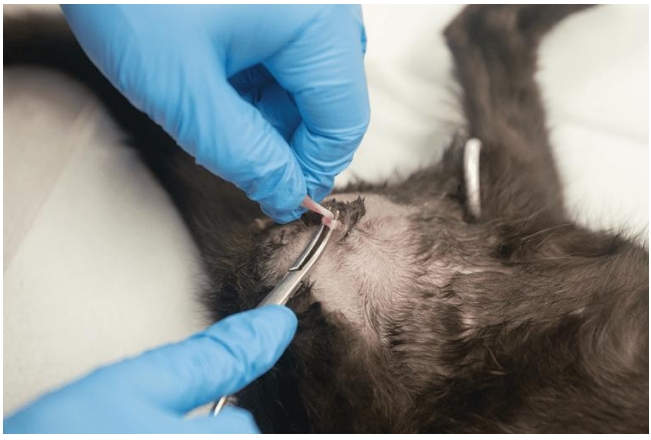
Şekil 13. Testislere ensizyon yapılması. (Vrieselaar 2010, Shutterstock).

Testisin parietal vajinal tabakasına kadar ensizyon devam ettirilerek ve testis yukarı ittirilerek dışarı çıkarılır. Bistüri ile tunica dartos ve tunica vaginalis dikkatlice kesilir. Daha sonra testis, makas veya hemostatik kullanılarak yapılan küt diseksiyonlarla serbest hale getirilir ve ensizyon yapılan yaradan dışarıya çekilir. Kaymaması için steril bir gazlı bezle tutulan testis, ensizyondan dışarı doğru çekilirken, arka tarafındaki lig. scroti bistüri ile kesilir. Funiculus spermaticus'u örten zarların kalıntıları ensizyondan içeriye doğru ittirilir ve funiculus spermaticus tam anlamıyla serbest kalır. Şekil -14).



Şekil 14. Testisin dışarıya çıkarılması ve serbest kalması. (Shivley ve ark., 2022).

Daha sonrasında funiculus spermaticus üzerinde canalis inguinalis'e yakın olacak bir yerden hemostatik pens tutturulur. Hemostatik pensin altındaki kısmından, operasyonu gerçekleştiren hekimin tercihine göre USP 0/ USP 1 katgütle transfiksan bir ligatür atılarak sıkıca düğümlenir. Hemostatik pens daha önce tutturulan yerden biraz aşağıya kaydırılır. Daha sonra hemostatik pens ve ligatür arasında kalan bölgeden makas veya büstiri ile kesilerek testis uzaklaştırılır. İkinci alternatif olarak ductus deferens testislerden kaldırılarak damarlarıyla birbirine bağlanıp kapatılabilir (Şekil 15) veya alternatif olarak çoklu düğüm yapılabilir. Testis yakınındaki ductus deferens uzunluğu boyunca damarlarından yavaşça ayrılır. Ardından ductus deferens ve damarlar arasına en az iki düğüm atılır. Düğümler sıkıca atılmalı ve kontrol edilmelidir. Düğümlerden memnun kalınırsa testis çıkarılır.



Şekil 15. Ductus deferensin damarlarıyla bağlanması. (Shivley ve ark., 2022).

Vaginal tunica içine düğümlü spermatik kordon serbest bırakılır. Kesim işleminden önce ligatürün sağlamlığı ve kanama durumu tespit edilir. Spermatik kordonun proximal kalıntısı dikkatlice ensizyon boşluğuna itilir. Diğer testis, ikinci ensizyon yarasında aynı işlemler tekrarlanarak dışarıya çıkartılır. Deri üzerindeki ensizyon yarası genellikle ensizyon hattı küçük olduğundan scrotum kapatılmadan operasyon tamamlanır. (Bush ve Bayat, 2007; Cengiz, 2006; Fossum, 2012; Günay ve ark., 2004). Postoperatif antibiyotik kullanımı rutin olarak her olguda gerekli olmayıp, enfeksiyon riski ve klinik değerlendirmeye göre uygulanmalıdır.

4.2.7. Kastrasyon Operasyonun Postoperatif Dönemde Görülen Aseptik Komplikasyonları

4.2.7.1. Operasyon Bölgesinin Ağrısı ve Sancısı

Kastrasyon operasyonu sonrasında köpek ve kedilerde operasyon bölgesine bağlı akut ağrı görülebilmektedir. Ağrının şiddeti cerrahi travmanın derecesine bağlı olarak değişebilmekte ve bu nedenle perioperatif dönemde uygun ağrı değerlendirmesi ile koruyucu ve multimodal analjezi uygulanması önerilmektedir (Monteiro ve ark., 2023).

4.2.7.2. Kanama

Operasyon sırasında minimal kanama beklenebilmekle birlikte, devam eden veya şiddetli kanama önemli bir postoperatif komplikasyon oluşturabilir. Köpeklerde kastrasyon sonrasında kanama; vaginal tunik, subkutan damarlar veya testiküler damarlar kaynaklı olabilir ve periinsizyonel ekimoz, skrotal hematom veya daha ciddi durumlarda intraabdominal kanamaya yol açabilir (Romagnoli ve ark., 2024).

4.2.7.3. Prepisyum ve Scrotum'un Ödemi

Kastrasyon sonrasında skrotal ve prepisyal bölgede hafif ödem ve şişlik görülebilmekte olup, postoperatif dönemde karşılaşılabilen komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Ödemin gelişiminde cerrahi yaklaşım, doku travması ve postoperatif iyileşme süreci gibi çeşitli faktörler rol oynayabilmektedir (Brunn, 2022; Cengiz ve ark., 2026).

4.2.7.4. Libido ile İlişkili Davranışlar

Testosteron, erkek hayvanlarda libido ve çiftleşme davranışının temel hormonal düzenleyicilerindendir. Kısırlaştırma bu davranışları genellikle azaltmakla birlikte, özellikle daha önce cinsel deneyim kazanmış hayvanlarda çiftleşme davranışı kısmen devam edebilir. Bu durumun stres, kaygı ve öğrenilmiş davranışlar gibi hormonal olmayan faktörlerden de etkilenebileceği bildirilmektedir (Urfer ve Kaeberlein, 2019).

4.2.7.5. Şok ve Ölüm

Anestezisiz veya yetersiz anesteziyle yapılan kastrasyon şiddetli ağrı ve şoka neden olabilir; tedavide kan, sıvı ve elektrolit desteği uygulanır (Değerli, 1984). Genel anestezi öncesinde açlık süresi hayvanın yaşı, sağlık durumu ve anestezi protokolüne göre belirlenmeli, anestezik ilaç ve doz seçimi bireysel özellikler dikkate alınarak yapılmalıdır. Anestezi sırasında kardiyovasküler ve solunum sistemi ile vücut ısısı düzenli izlenmeli ve olası komplikasyonlara karşı gerekli önlemler alınmalıdır (Erbil ve Değerli, 2008; Koç, 2004; Ünsaldı, 2011).

4.2.8. Kastrasyon Operasyonun Postoperatif Dönemde Görülen Septik Komplikasyonları

4.2.8.1. Lokal Enfeksiyon

Yetersiz asepsi ve sterilizasyona bağlı olarak operasyon bölgesinde bakteri, virüs veya mantar kaynaklı lokal yara enfeksiyonları gelişebilir. Tedavide veteriner hekimin değerlendirmesine göre antibiyotik ve/veya drenaj uygulanabilir (Keşküş, 2015).

4.2.8.2. Ödem ve Septisemi

Asepsi ve antisepsi kurallarına uyulmaması, kastrasyon sonrası ödem ve septisemiye yol açabilir. Ödemde friksiyon ve soğuk uygulama, septisemide ise antibiyotik ve sıvı desteği uygulanırken yara temizliğine dikkat edilmelidir. (Keşküş, 2015).

6. SONUÇ

Kedi ve köpeklerde kısırlaştırma uygulamaları, istenmeyen gebeliklerin önlenmesi, hayvan popülasyonunun kontrolü ve bazı üreme sistemi hastalıklarının önlenmesi veya tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Bu derlemede erkek genital sisteminin anatomisi ile cerrahi ve cerrahi olmayan kısırlaştırma yöntemleri, bu yöntemlerin avantaj ve dezavantajları ile operasyon sonrası oluşabilecek komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

Cerrahi olmayan yöntemler arasında immünokontrasepsiyon, intratestiküler, intraepididimal ve intravasal kimyasal uygulamalar ile mekanik yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler özellikle çok sayıda hayvanın kısırlaştırılması gereken durumlarda pratik ve ekonomik olmaları nedeniyle önem taşımaktadır. Ancak bazı yöntemlerde tekrarlı uygulama gereksinimi, etkinlik farklılıkları ve uzun dönem güvenilirliklerine ilişkin sınırlı veriler bulunmaktadır.

Cerrahi yöntemlerden vazektomi fertiliteyi ortadan kaldırırken testislerin hormonal fonksiyonlarını korumaktadır. Orşiektomi ise testislerin uzaklaştırılmasıyla kalıcı infertilite sağlamakta ve testosteron üretimini de azaltmaktadır. Bu nedenle orşiektomi, kedi ve köpeklerde en güvenilir ve yaygın kullanılan erkek kısırlaştırma yöntemlerinden biri olmayı sürdürmektedir.

Kastrasyonun fertilite kontrolünün yanı sıra benign prostat hiperplazisi, bazı testiküler hastalıklar ve androjen bağımlı üreme sistemi patolojilerinin önlenmesi veya tedavisinde de yararları bulunmaktadır. Bununla birlikte operasyon yaşı, hayvanın ırkı, bireysel özellikleri ve yaşam koşulları; davranış, ortopedik gelişim ve vücut ağırlığı gibi sonuçları etkileyebilmektedir. Bu nedenle kısırlaştırma kararı her hayvanın özellikleri dikkate alınarak verilmelidir.

Sonuç olarak, kedi ve köpeklerde kısırlaştırma yöntemi seçilirken fertilite kontrolünün yanı sıra hayvan refahı, yaşam kalitesi, operasyonun güvenilirliği ve ekonomik koşullar birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle cerrahi olmayan yöntemlerin etkinlik ve güvenilirliğini ortaya koyacak uzun dönemli çalışmaların artırılması, gelecekte daha güvenli ve uygulanabilir kısırlaştırma yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

6 .KAYNAKÇA

Aslanbey D, Candaş A. Veteriner Özel Operasyon. Demircan Yayınevi, Ankara, 1987; 304- 320.

Bakır B, Gülyüz F, Karaca F, Yüksel H, Şahin A, Uslu B.A.(2006). Köpeklerde kimyasal kastrasyon. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi, 9 (1), 195-202.

Barfield, J. P., & Eberhard, N. (2006). Fertility control in wildlife: Humans as a model. Contraception, 73(1), 6–22.

Bearss, J. J., Schulman, F. Y., & Carter, D. (2012). Histologic, immunohistochemical and clinical features of 27 mammary tumours in 18 male dogs. Veterinary Pathology, 49, 602–607.

Bush, J., & Bayat, A. (2007). Surgical instruments, sutures and suturing techniques. British Journal of Hospital Medicine, 68(8), 142–145.

Brunn, A. (2022). Surgical castration in dogs: Does the incision approach influence postoperative recovery? Veterinary Evidence, 7(4).

Cengiz, F. (2006). Hayvan davranışları (ss. 44–66). Bursa: Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları.

Cengiz, Z., Çakmakçı, E., Yaygıngül, R., & Bozkan Ünal, Z. (2026). Evaluation of early healing and complications following prescrotal and scrotal castration in dogs. Animal Health Production and Hygiene, 15(1)

Değerli, Ü., & Tunalı, V. (1984). Cerrahide komplikasyonlar ve tedavileri (ss. 33–69). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

DiGangi, B. A., Johnson, M. D., & Isaza, N. (2016). Scrotal approach to canine orchiectomy. Clinician's Brief.

Dorrestein, G. M., & Wolschrijn, C. F. (2018). Veteriner anatomi: Konu anlatımı ve atlas (4. baskı; R. M. Hazıroğlu & A. Çakır, Çev.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.

Dursun, N. (2007). Veteriner anatomi II (ss. 140–152). Ankara: Medisan Yayıncılık.

Erbil, Y., & Değerli, Ü. (2008). Cerrahide komplikasyonlar (ss. 69–90). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.

Fogle B (1990). The Dog's Mind: Understanding Your Dog's Behavior. Howell Book House, New York

Fossum, T. W. (2012). Small animal surgery (4th ed.). St. Louis, MO: Elsevier Mosby.

Gupta, S. K., Shrestha, A., & Minhas, V. (2014). Milestones in contraceptive vaccines development and hurdles in their application. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 10(4), 911–925.

Günay, C., Sağlıyan, A., Yaman, İ., Sönmez, M., & Türk, G. (2004). Erkek köpeklerde intratestiküler gliserol ve etanol uygulamalarının kısırlaştırma üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Veteriner Cerrahi Dergisi, 10(1–2), 55–60.

Howe, L. M. (2006). Surgical methods of contraception and sterilization. Theriogenology, 66, 500–509.

Jennings, R., & Premanandan, C. (2017). Male tubular genitalia. In Veterinary histology. Columbus, OH: The Ohio State University.

Keşküş, A. O. İ. (2015). Sokak köpeklerinde farklı teknikler ile yapılan kastrasyonun postoperatif komplikasyonları (Yüksek lisans tezi). Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.

Khanbazi, M. H., Mogheiseh, A., Ahrari Khafi, M. S., Nazifi, S., Ahmadi, N., & Khazaei, M. (2020). The effects of therapeutic ultrasound waves on testicular tissue, echogenicity, semen quality, oxidative stress, and acute-phase proteins in dogs. Theriogenology, 153, 39–47.

Koç, B., & Sarıtaş, Z. K. (2004). Veteriner anesteziyoloji ve reanimasyon (ss. 73–77). Malatya: Medipres Matbaacılık.

Kutzler, M., & Wood, A. (2006). Non-surgical methods of contraception and sterilization. Theriogenology, 66, 514–525.

Kustritz, M. V. R. (2007). Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. Journal of the American Veterinary Medical Association, 231, 1665–1675.

Land, T. (2002). Early Spay/Neuter Research on Dogs and Cats (8–12 weeks) by Marci Hess on behalf of Angel's Wish.

Louwagie, E. J., Quinn, G. F. L., Pond, K. L., & Hansen, K. A. (2023). Male contraception: Narrative review of ongoing research. Basic and Clinical Andrology, 33, 30.

Maenhoudt, C., Santos, N. R., & Fontbonne, A. (2014). Suppression of fertility in adult dogs. Reproduction in Domestic Animals, 49, 58–63.

Monteiro, B. P., Steagall, P. V., Lascelles, B. D. X., et al. (2023). 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. Journal of Small Animal Practice, 64(4), 177–260.

Murray, M. (2022). All about the surgical procedure to neuter a dog. The Spruce Pets.

Nabi, G. (2015). An update on male contraception. Journal of Biology and Life Science, 6, 15–28.

Naz, R. K. (2006). Antisperm immunity for contraception. Journal of Andrology, 27(2), 153–159.

Naz, R. K. (2011). Contraceptive Vaccines: Success, Status, and Future Perspective. American Journal of Reproductive Immunology, 66(1), 2–4

Neilson, J. C., Eckstein, R. A., & Hart, B. L. (1997). Effects of castration on problem behaviors in male dogs with reference to age and duration of behavior. Journal of the American Veterinary Medical Association, 211, 180–182.

Panciera, D. L. (1994). Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987–1992). Journal of the American Veterinary Medical Association, 204, 761–767.

Pathirana, I. N., Yamasaki, H., Kawate, N., Tsuji, M., Büllesbach, E. E., Takahashi, M., & Hatoya, S. (2012). Plasma insulin-like peptide 3 and testosterone concentrations in male dogs: Changes with age and effects of cryptorchidism. Theriogenology, 77(3), 550–557.

Pawar, M. B., Thorat, M. G., Raulkar, R. V., & Salve, P. D. (2022). Non-invasive approach for sterilization in male dogs using therapeutic ultrasound. Indian Journal of Veterinary Surgery, 43(1), 40–42

Moore, G. E., Guptill, L. F., Ward, M. P., Glickman, N. W., Faunt, K. F., Lewis, H. B., & Glickman, L. T. (2005). Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, 227, 1102–1108.

Pineda, M. H., Reimers, T. J., Faulkner, L. C., Hopwood, M. L., & Seidel, G. E., Jr. (1977). Azoospermia in dogs induced by injection of sclerosing agents into the caudae of the epididymides. American Journal of Veterinary Research, 38, 831–838.

Purswell BJ, Jöchle W (2010): Targets and historical approaches to non-surgical sterilization in dogs and cats.

Romagnoli, S., Krekeler, N., De Cramer, K., Kutzler, M., McCarthy, R., & Schaefer-Somi, S. (2024). WSAVA guidelines for the control of reproduction in dogs and cats. Journal of Small Animal Practice, 65(7), 424–559.

Reichler, I. M. (2008). Surgical contraception: Pros and cons. In 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction and 6th Biannual European Veterinary Society for Small Animal Reproduction Congress, Vienna.

Rhodes, L. (2013). Contraception and fertility control in dogs and cats: A report of the Alliance for Contraception in Cats & Dogs (ACC&D).

Saba, C. F., Rogers, K. S., Newman, S. J., Mauldin, G. E., & Vail, D. M. (2007). Mammary gland tumors in male dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 21(5), 1056–1059.

Samsar, E. (1978). Köpeklerde scrotal kesenin çıkarılmasıyla yapılan castration. Ankara.

Shivley, J. M., Woodruff, K., Shealy, A. P., Bushby, P. A., & Brookshire, W. C. (2022). Update on orchiectomy. Today's Veterinary Practice. Today's Veterinary Practice – Update on Orchiectomy

Spain, C. V., Scarlett, J. M., & Houpt, K. A. (2004). Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, 224, 380–387.

Tez, G. (2018). Dişi köpek kısırlaştırma programlarında laparoskopik cerrahi (Doktora tezi). Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Tez, G., Kanca, H., & Alemdar, H. (2019). Köpeklerde kontrasepsiyon I: Cerrahi sterilizasyonun risk ve yararlarının değerlendirilmesi. Veteriner Hekimler Derneği Dergisi, 90(1), 55–65.

Tkaczyk-Wlizło, A., Kowal, K., Śmiech, A., & Ślaska, B. (2024). Occurrence of mammary gland tumours in male dogs and its weak association with development of testicular tumours: A review. Journal of Applied Genetics, 65(1), 137–153.

Türk, G., & Ataman, O. (2016). Erkeklerde kullanılan cerrahi ve cerrahi olmayan kontrasepsiyon yöntemleri. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 30(1), 67–74

University of Edinburgh. (2024, September 2). Canine catch-neuter-return (CNR) good practice guides: Surgical approach to dog castrate. from University of Edinburgh – Surgical approach to dog castrate.

Urfer, S. R., & Kaeberlein, M. (2019). Desexing dogs: A review of the current literature. Animals, 9(12), 1086.

Ünsaldı, S. (2011). Veteriner anestezi (ss. 27–33). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Vetlexicon. (t.y.). Vasectomy. https://www.vetlexicon.com/canis/surgery-soft-tissue/articles/vasectomy/

Wang, C., Meriggiola, M. C., Behre, H. M., & Page, S. T. (2024). Hormonal male contraception. Andrology, 12(7), 1551–1557.

Wickings, E. J., & Nieschlag, E. (1980). Suppression of spermatogenesis over two years in rhesus monkeys actively immunized with follicle-stimulating hormone. Fertility and Sterility, 34(3), 269–274.

Woodruff, K., & Bushby, P. A. (2015). Scrotal castration versus prescrotal castration in dogs.

BÖLÜM 46

Pulpa Kanal Obliterasyonu ve Kalsifiye Kök Kanallarında Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Zeynep Yağmur Özdemir Tekin [1]
Arzu Kaya Mumcu [2]

[1] Arş. Gör, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, 0009-0001-1926-2356
[2] Doç, Dr, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, 0000-0002-7291-144X

1.Giriş

Vital dişlerde dentin sentezi ve pulpa boşluğu duvarları boyunca dentin birikimi yaşam boyunca devam etmektedir. Kök gelişiminin tamamlanmasının ardından sekonder dentin oluşum hızı azalmakta ve bu süreç fizyolojik yaşlanma ile normal diş aşınmasının bir parçası olarak pulpa boşluğunun zaman içerisinde daralmasına yol açmaktadır. Tersiyer dentin ise lokal bir uyaran veya hasara yanıt olarak oluşmakta ve reaksiyoner ya da reparatif dentin şeklinde sınıflandırılmaktadır (Nanci, 2014). Dentin birikimi fizyolojik koşullarda yavaş ilerlemekle birlikte, pulpayı etkileyen bazı durumlarda hızlanabilmektedir. Özellikle travmatik dental yaralanmalar, ototransplantasyon ve ortodontik tedavi sonrasında pulpa boşluğunda hızlı sert doku birikimi ve buna bağlı kanal daralması meydana gelebilmektedir (J. O. Andreasen, Andreasen, & Andersson, 2018; Kristerson, 1985; Popp, Årtun, & Linge, 1992; Siddiqui & Mohamed, 2016). Lokalize kanal obliterasyonu ayrıca kron ve kök kırıkları, diş deplasmanı, replantasyon, çene kırıkları ve bazı endodontik işlemlerle ilişkilendirilirken; yaşa bağlı yaygın kanal daralmasına atrizyon, derin çürükler ve geniş restorasyonlar eşlik edebilmektedir (Maeda, 2020; A Robertson, 1998). Travmaya uğramış dişlerde pulpa kanal obliterasyonu görülme sıklığının yaklaşık %4–24 arasında değiştiği bildirilmiştir (P. McCabe & Dummer, 2012).

Bu durum dental literatürde kalsifik metamorfozis, pulpa kalsifikasyonu, distrofik kalsifikasyon, pulpa kanal sklerozu ve pulpa kanal obliterasyonu (PKO) gibi farklı terimlerle tanımlanmıştır (American Association of Endodontists, 2003; Shah & Chong, 2018; Smith, 1982). Ancak, travma sonrası meydana gelen sürecin patolojik bir kalsifikasyondan ziyade pulpanın iyileşmesi ve revaskülarizasyonu ile ilişkili hızlı dentin birikimini ifade ettiği belirtilmektedir (F. M. Andreasen, 1989). Bu nedenle, travma sonrası gelişen pulpal yanıtın tanımlanmasında "pulpa kanal obliterasyonu" teriminin sürecin biyolojik niteliğini daha doğru yansıttığı düşünülmektedir (Bastos & Côrtes, 2018).

Pulpa kanal obliterasyonu radyografik olarak parsiyel veya tam obliterasyon şeklinde görülebilmektedir. Parsiyel obliterasyonda pulpa odası belirgin biçimde daralırken kök kanalının bir bölümü izlenebilir; tam obliterasyonda ise pulpa odası ve kök kanalı radyografik olarak güçlükle seçilmekte veya tamamen izlenememektedir (Chaniotis, Sousa Dias, & Chanioti, 2024). Bununla birlikte, kanal boşluğunun radyografik olarak izlenememesi kanal sisteminin histolojik olarak tamamen ortadan kalktığını göstermemektedir. İleri derecede obliterasyon bulunan dişlerde dahi ince bir kanal boşluğu ve pulpa dokusunun varlığını sürdürebildiği bildirilmiştir (Lundberg & Cvek, 1980; Patterson & Mitchell, 1965).

Kök kanal boşluğunun dentiküller, pulpa taşları, sekonder veya reaksiyoner dentin, diffüz kalsifikasyonlar ya da anatomik engeller nedeniyle daralması;

kanal girişinin belirlenmesini, kanal yolunun oluşturulmasını ve kök kanal sisteminin şekillendirilmesini güçleştirmektedir (Cvek, Granath, & Lundberg, 1982). Rezidüel kanal boşluğunun aranması sırasında aşırı dentin kaybı, basamak oluşumu, perforasyon, alet kırılması ve diş dokularının zayıflaması gibi prosedürel komplikasyonların ortaya çıkma riski artmaktadır (American Association of Endodontists, 2006; Dodds, Holcomb, & McVicker, 1985; Ree, Timmerman, & Wesselink, 2003). Bu nedenle pulpa kanal obliterasyonu ve ileri derecede kalsifiye kanallar, tanıdan tedaviye kadar dikkatli değerlendirme ve uygun klinik yöntemlerin seçilmesini gerektiren önemli endodontik güçlükler arasında yer almaktadır. Bu bölümün amacı; pulpa kanal obliterasyonu ve kök kanal kalsifikasyonlarının etiyolojisini, biyolojik gelişim sürecini ve tanısal özelliklerini incelemek, endodontik tedavi endikasyonlarını değerlendirmek ve geleneksel kanal bulma yöntemlerinden güncel dijital erişim tekniklerine kadar uzanan tedavi seçeneklerini klinik yararları ve sınırlılıklarıyla birlikte ele almaktır.

2. Etiyoloji ve Patogenez

2.1. Fizyolojik ve Lokal Etkenler

Vital dişlerde sekonder dentin oluşumu, kök gelişiminin ve apikal kapanmanın tamamlanmasından sonra başlamakta ve primer dentini oluşturan odontoblastların aktivitesiyle yaşam boyunca devam etmektedir (Arana-Chavez & Massa, 2004; Philippas & Applebaum, 1966). Devam eden sekonder dentin birikimi, pulpa boşluğu hacminin yaşla birlikte ilerleyici olarak azalmasına neden olmaktadır (Solheim, 1992). Bu birikim pulpa boşluğunun bütün yüzeylerinde homojen olarak gerçekleşmemekte; dağılımı ve kalınlığı diş tipine göre değişebilmektedir (Oi, Saka, & Ide, 2004; Philippas & Applebaum, 1966).

Fizyolojik sekonder dentin oluşumundan farklı olarak çürük ve restoratif işlemler gibi lokal uyaranlar, odontoblastların veya odontoblast benzeri hücrelerin aktivasyonu sonucunda tersiyer dentin oluşumunu başlatabilmektedir (Arana-Chavez & Massa, 2004). Ayrıca yaşlı ve atrizyona uğramış dişlerde reaksiyoner dentin oluşumunun daha belirgin olabileceği bildirilmiştir (Senawongse, Otsuki, Tagami, & Mjör, 2006). Bununla birlikte, atrizyon ile sekonder dentin oluşumu arasındaki ilişkinin niteliği kesin değildir ve önceki çalışmalar bu konuda çelişkili sonuçlar sunmaktadır (Burke & Samarawickrama, 1995; Philippas & Applebaum, 1966; Tronstad & Langeland, 1971).

2.2. Travmaya Bağlı Pulpa Kanal Obliterasyonu

Travmatik dental yaralanmalar, özellikle pulpanın nörovasküler yapısını etkileyen lüksasyon yaralanmaları, pulpa kanal obliterasyonunun başlıca etiyolojik faktörleri arasındadır (F. M. Andreasen, Zhjie, Thomsen, & Andersen, 1987; Bastos & Côrtes, 2018). Travmaya uğramış daimi dişlerde PKO prevalansı güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde %27,6 olarak bildirilmiş; en

yüksek prevalans kök kırıklarında saptanmış ve bunu konküzyon ile ekstrüziv lüksasyon izlemiştir (Abreu, Fernandes, Antunes, Antunes, & FARIA, 2024). Bu bulgular, PKO gelişiminin travmanın türü ve pulpa dokusunda meydana gelen hasarın niteliğiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Jacobsen & Kerekes, 1977). Avülsiyon sonrasında replante edilen immatür daimi dişlerde PKO'nun pulpal iyileşmenin en sık görülen sonucu olduğu bildirilmiştir (Abd-Elmeguid, ElSalhy, & Yu, 2015). İmmatür dişlerdeki geniş apikal açıklık, periodontal dokulardan pulpaya doğru yeni damar ve sinir gelişimi için daha elverişli bir arayüz sağlayabilir; bu durum travma sonrası PKO'nun açık apeksli dişlerde daha sık görülmesini açıklayabilir (Bastos & Côrtes, 2018). Bu nedenle travmaya bağlı PKO, tek başına patolojik bir değişiklikten ziyade canlılığını koruyan veya yeniden kazanan pulpanın sert doku birikimiyle karakterize iyileşme yanıtı olarak değerlendirilmelidir (Bastos & Côrtes, 2018; Spinas, Deias, Mameli, & Giannetti, 2021).

2.3. Biyolojik ve Histopatolojik Mekanizma

Pulpa kanal obliterasyonuna yol açan biyolojik mekanizma henüz kesin olarak açıklanamamıştır (Kasabwala, Saumya-Rajesh, Velmurugan, & Ashritha, 2020). PKO patogenezini açıklamak amacıyla geçici vasküler bozulma sonucunda odontoblastların kaybedilmesi ve farklılaşmamış mezenkimal hücrelerle yer değiştirmesi, mevcut odontoblastların düzenleyici kontrolünün bozulması ve pulpa içerisindeki kan pıhtısının mineralizasyon odağı oluşturması gibi farklı teoriler ileri sürülmüştür (Heithersay, 1975; Ten Cate, 1998). Ayrıca pulpanın nörovasküler yapısında meydana gelen hasarı izleyen iyileşme sürecinin hızlanmış dentin birikimiyle sonuçlanabileceği öne sürülmekle birlikte, bu mekanizmalar kesin olarak doğrulanmış değildir (F. M. Andreasen, 1989).

Pulpa-dentin kompleksinin genel onarım modeline göre, pulpal yanıtın niteliği uyaranın şiddetine ve odontoblastların canlılığını koruyup korumamasına bağlı olarak değişebilmektedir (Farges et al., 2015; Veerayutthwilai, Byers, Pham, Darveau, & Dale, 2007). Mevcut odontoblastların canlılığını koruduğu sınırlı hasarlarda reaksiyoner dentin oluşabilirken, odontoblastların ciddi biçimde hasar gördüğü durumlarda dental pulpa kök hücreleri yaralanma bölgesine göç ederek odontoblast benzeri hücrelere farklılaşabilmekte ve reparatif dentin sentezleyebilmektedir (Feng, Mantesso, De Bari, Nishiyama, & Sharpe, 2011; Sharpe, 2016). Ancak bu hücresel olaylar genel pulpa-dentin savunma ve onarım mekanizmalarını açıklamakta olup, travmaya bağlı PKO'nun doğrudan kanıtlanmış mekanizması olarak değerlendirilmemelidir.

Travma sonrasında pulpa lümeni daralmış daimi kesici dişlerin histolojik olarak incelendiği bir çalışmada, pulpa dokusunun hücreden zengin ve kollajen içeriği sınırlı bir yapıdan, hücre sayısı belirgin biçimde azalmış ve kollajenden zengin bir yapıya kadar değişken özellikler gösterdiği belirlenmiştir (Lundberg & Cvek, 1980). Histolojik incelemede bazı pulpalarda hiyalinizasyon, çoğunlukla

obliterasyona uğramış damarların çevresinde distrofik mineralizasyon alanları ve osteoid benzeri sert doku oluşumu gözlenirken, inflamatuvar hücrelerin genellikle seyrek olduğu ve yalnızca ilave periodontal yaralanmaya maruz kalan bir dişte orta düzeyde lenfosit infiltrasyonu bulunduğu bildirilmiştir. Özel boyama yöntemleriyle mikroorganizma gösterilememiş; histolojik değişiklikler kök gelişim evresi, sert doku oluşumunun radyografik görünümü veya travmayla tedavi arasında geçen süreyle ilişkilendirilememiş ve hızlanmış sert doku oluşumunun nedeni açıklanamamıştır (Lundberg & Cvek, 1980). Bu bulgular, PKO'da geride kalan pulpa dokusunun homojen bir histolojik yapı göstermediğini ve sert doku birikimine hücresel, fibröz ve vasküler değişikliklerin eşlik edebildiğini ortaya koymaktadır. Ancak, ileri sürülen vasküler, sinirsel ve hücresel teorilerin hiçbiri travmaya bağlı PKO'nun tek ve kesin mekanizması olarak doğrulanmamıştır.

3. Klinik ve Radyografik Bulgular

3.1. Klinik Bulgular ve Pulpa Duyarlılık Testleri

Pulpa kanal obliterasyonu bulunan dişler çoğunlukla asemptomatiktir ve sıklıkla rutin klinik veya radyografik incelemeler sırasında tesadüfen belirlenmektedir (Oginni, Adekoya-Sofowora, & Kolawole, 2009; Agneta Robertson, Andreasen, Bergenholtz, Andreasen, & Norén, 1996). Klinik olarak en sık karşılaşılan bulgulardan biri kron saydamlığının azalması ve sarı renk değişikliğinin ortaya çıkmasıdır. Farklı çalışmalarda sarı renk değişikliği %67–79, gri renk değişikliği ise %2,5–12 arasında bildirilmiş olmakla birlikte, radyografik olarak PKO saptanan her dişte renk değişikliği görülmeyebilir (Jacobsen & Kerekes, 1977; Oginni et al., 2009; Agneta Robertson et al., 1996). Klinik periodontal bulgular açısından ise yapılan kesitsel bir çalışmada yalnızca PKO bulunan dişlerin %93,3'ünde periodontal dokuların sağlıklı olduğu bildirilmiştir (Zahran & Alamoudi, 2024). Bununla birlikte bu bulgu, yalnızca PKO bulunan 15 dişlik alt gruba dayandığından dikkatli yorumlanmalıdır.

Konküzyon ve sublüksasyon yaralanmalarının ardından etkilenen dişlerden geçici olarak negatif pulpal duyarlılık yanıtı alınabilir ve bu yanıt birkaç hafta içerisinde yeniden pozitif hâle gelebilir (J. Andreasen, 1970; de Cleen, 2002). PKO varlığında pulpa duyarlılık testlerinin güvenilirliği sınırlıdır (Holcomb & Gregory Jr, 1967). Obliterasyon ilerledikçe termal ve elektriksel pulpa testlerine verilen yanıt azalabilmekte; tam obliterasyon gösteren dişler, parsiyel obliterasyon gösteren dişlere göre elektrikli pulpa testine daha az yanıt vermektedir (Patterson & Mitchell, 1965; Schindler & Gullickson, 1988). Dolayısıyla elektrikli pulpa testinden negatif yanıt alınması tek başına pulpa nekrozu tanısı koymak için yeterli değildir ve test sonuçları klinik ve radyografik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir (Oginni et al., 2009; Schindler & Gullickson, 1988).

3.2. Radyografik Bulgular ve Obliterasyonun Sınıflandırılması

Pulpa kanal obliterasyonu, konvansiyonel radyografilerde pulpa odası ve kök kanal boşluğunun daralması veya tamamen kaybolmuş görünmesiyle karakterizedir. Radyografik görünümüne göre PKO, kanal boşluğundaki daralmayla birlikte izlenebildiği parsiyel obliterasyon ve kanal boşluğunun radyografik olarak izlenemediği tam obliterasyon şeklinde sınıflandırılmaktadır. Her iki radyografik görünüme de periapikal patoloji eşlik edebilir veya periapikal dokular normal görünümünü koruyabilir (Amir, Gutmann, & E Witherspoon, 2001; Holan, 1998). Zahran ve Alamoudi (2024), konvansiyonel periapikal ve bite-wing radyografileri değerlendirdikleri kesitsel çalışmalarında PKO'yu, kök kanal boşluğunun daralması veya tamamen kapanmış görünmesi şeklinde tanımlamışlardır. Araştırmacılar, incelenen PKO'lu dişlerde parsiyel obliterasyonun tam obliterasyona göre bir miktar daha sık görüldüğünü bildirmiştir (Zahran & Alamoudi, 2024).

Bunun yanında, kanal boşluğunun radyografide tamamen kaybolmuş görünmesi, kanalın anatomik ve histolojik olarak bütünüyle ortadan kalktığı anlamına gelmemektedir. Konvansiyonel radyografilerin çözünürlüğü, ileri derecede daralmış kanal boşluğunun görüntülenmesi için yetersiz kalabilmekte ve bu dişlerde pulpa dokusu içeren rezidüel bir kanal lümeni bulunabilmektedir (Patterson & Mitchell, 1965; Torneck, 1990). Nitekim radyografik ve histolojik kanal genişliklerini karşılaştıran bir çalışmada, radyografide kanalın izlenemediği bazı bölgelerde histolojik olarak kanal boşluğunun devam ettiği gösterilmiştir (Kuyk & Walton, 1990). Bu nedenle tam obliterasyon tanımı histolojik kapanmadan ziyade radyografik görünümü ifade etmekte; radyografik bulgular klinik muayene, pulpa duyarlılık testleri ve periapikal dokuların durumuyla birlikte değerlendirilmelidir (P. McCabe & Dummer, 2012).

3.3. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografinin Tanıdaki Yeri

PKO bulunan dişlerin radyografik değerlendirilmesine öncelikle farklı yatay açılardan alınan kaliteli dijital periapikal radyografilerle başlanmalıdır. Görüntülerin büyütülmesi, kontrastlarının değiştirilmesi ve farklı filtrelerle değerlendirilmesi, daralmış kanal boşluğunun belirlenmesine yardımcı olabilir (de Toubes et al., 2017). Ancak konvansiyonel radyografilerin üç boyutlu anatomik yapıları iki boyutlu olarak göstermesi, kanalın bukkolingual konumunun ve kök içerisindeki seyrinin değerlendirilmesini sınırlandırabilir (Kiarudi, Eghbal, Safi, Aghdasi, & Fazlyab, 2014; Patel, Dawood, Ford, & Whaites, 2007). Ayrıca kanal boşluğunun radyografik olarak tamamen kaybolmuş görünmesi, rezidüel kanal lümeni ve pulpa dokusunun anatomik olarak bütünüyle ortadan kalktığı anlamına gelmemektedir (P. McCabe & Dummer, 2012).

Konvansiyonel radyografilerin yeterli bilgi sağlamadığı seçilmiş olgularda KIBT, komşu anatomik yapıların süperpozisyonu olmaksızın üç boyutlu

görüntüleme olanağı sunmaktadır (de Toubes et al., 2017; Kiarudi et al., 2014; Patel et al., 2007). Bu bilgiler, endodontik giriş kavitesinin yönünün ve derinliğinin tedavi öncesinde belirlenmesine ve kanal aranırken meydana gelebilecek aşırı dentin kaybı, yanlış kanal oluşturulması ve perforasyon gibi iyatrojenik komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabilir (P. McCabe & Dummer, 2012).

De Toubes ve arkadaşlarının dört anterior dişi kapsayan vaka serisinde, kanalın dijital radyografi, dental operasyon mikroskobu ve ultrasonik uçlarla belirlenemediği üç olguda KIBT'den yararlanılmıştır. KIBT'den elde edilen aksiyel ve sagittal kesitler, rezidüel kanalın gerçek konumunun belirlenmesine ve ultrasonik uçların uygun yönde ilerletilmesine rehberlik etmiştir. Bununla birlikte bu bulgular sınırlı sayıdaki olguya dayandığından, KIBT'nin iyatrojenik komplikasyonları azalttığı yönündeki sonuçlar kesin bir üstünlük kanıtı olarak değerlendirilmemelidir (de Toubes et al., 2017). KIBT, PKO bulunan bütün dişlerde rutin başlangıç görüntüleme yöntemi olarak kullanılmamalıdır. Konvansiyonel radyografiler ve klinik değerlendirme ile kanalın konumu belirlenemediğinde veya tedavinin iyatrojenik komplikasyon riski taşıdığı düşünüldüğünde tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemi olarak değerlendirilmelidir. KIBT incelemesine karar verildiğinde, gerekli endodontik ayrıntıyı sağlayan uygun uzaysal çözünürlük ve inceleme alanıyla sınırlandırılmış küçük görüntüleme hacmi tercih edilmelidir (de Toubes et al., 2017; Kiarudi et al., 2014).

4. Endodontik Tedavi Yaklaşımları

4.1. Tedavi Endikasyonu

PKO bulunan dişlerde endodontik tedavinin zamanlaması konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar, PKO'nun ilerleyen dönemde enfeksiyonla ilişkili hâle gelebileceğini ileri sürerek erken endodontik tedaviyi savunurken, diğerleri tedavinin yalnızca klinik semptomların ve apikal kemik rarefaksiyonu gibi radyografik periapikal hastalık bulgularının ortaya çıkması durumunda uygulanmasını önermektedir (Munley & Goodell, 2005; Patterson & Mitchell, 1965; Schindler & Gullickson, 1988; Sommer, Ostrander, & Crowley, 1956). Benzer şekilde, asemptomatik PKO'lu dişlerde klinik semptomlar veya periapikal hastalığa ilişkin radyografik bulgular gelişinceye kadar endodontik girişimin ertelenmesi ve dişlerin düzenli olarak takip edilmesi önerilmiştir (Amir et al., 2001; Holcomb & Gregory Jr, 1967; Jacobsen & Kerekes, 1977; Smith, 1982).

Uzun dönem takip bulguları da rutin profilaktik kök kanal tedavisini desteklememektedir. Robertson ve arkadaşlarının 7–22 yıl boyunca izlediği 82 PKO'lu dişin yalnızca yedisinde (%9) pulpa nekrozunu düşündüren periapikal kemik lezyonu gelişmiş ve 20 yıllık tahmini pulpa sağkalım oranı %84 olarak hesaplanmıştır. Araştırmacılar bu bulgular doğrultusunda rutin profilaktik kök

kanal tedavisinin gerekçelendirilemeyeceği sonucuna ulaşmıştır (Agneta Robertson et al., 1996).

Oginni ve arkadaşlarının bildirdiği klinik karar ölçütlerine göre, hafif klinik bulguları bulunan, periapikal indeks skoru ≤2 olan ve elektrikli pulpa testinde normal ya da normalden yüksek eşikte yanıt alınan veya negatif yanıt gösteren dişler, endodontik girişim uygulanmadan düzenli olarak takip edilebilir. Buna karşılık perküsyon hassasiyeti olan, PAI skoru ≥3 ve pulpa duyarlılık testlerine negatif yanıtın birlikte bulunduğu dişlerde endodontik tedaviye başlanması önerilmektedir (Oginni et al., 2009). Buna göre PKO'lu bir dişten negatif duyarlılık yanıtı alınması tek başına tedavi endikasyonu oluşturmamakta; tedavi kararı semptomlar, perküsyon bulguları ve periapikal dokuların radyografik görünümü birlikte değerlendirilerek verilmelidir. Pulpa kanal obliterasyonu bulunan dişlerde klinik bulgulara göre uygulanabilecek yöntem ve tedavi seçenekleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Pulpa kanal obliterasyonu bulunan dişlerde klinik yaklaşım

Klinik durum	İlk yaklaşım	İzleyen işlem
Semptom ve periapikal patoloji bulunmaması	Renk değişikliği yoksa takip; varsa eksternal beyazlatma	Estetik sonuç yetersizse doğrudan veya dolaylı restorasyon
Semptom ve/veya periapikal patoloji bulunması	Kök kanal tedavisi	Gerektiğinde endodonti uzmanına yönlendirme
Kanalın geleneksel giriş kavitesi ile lokalize edilememesi	Rehberli endodontik yaklaşım	Tedavinin tamamlanması ve takip
Endodontik tedavinin başarısız olması	Endodontik mikrocerrahi veya kasti replantasyon	Başarısızlık devam ederse çekim ve protetik rehabilitasyon

Kaynak: (Vinagre, Castanheira, Messias, Palma, & Ramos, 2021) temel alınarak yazar tarafından uyarlanmıştır.

4.2. Geleneksel Giriş Kavitesi ve Kanalın Lokalizasyonu

Pulpa kanal obliterasyonu bulunan dişlerde kanalın lokalizasyonu ve negosiasyonu, Amerikan Endodontistler Birliği tarafından orta-yüksek zorluk/risk kategorisinde değerlendirilmektedir (American Association of Endodontists, 2006). Maksiller anterior dişlerde geleneksel giriş kavitesi, kronun palatinal yüzeyinin bukkolingual ve insizogingival yöndeki merkezinde hazırlanmaktadır. Ortalama boyutlara sahip bir dişte frezin uzun eksene yaklaşık 45° açıyla ilerletilmesi, genellikle 3–4 mm içerisinde pulpa odasına ulaşılmasını ve boşluğa giriş sırasında "düşme hissi"nin algılanmasını sağlamaktadır (Lovdahl & Gutmann, 1997; Ngeow & Thong, 1998). Ancak obliterasyona uğramış bir dişte pulpa odası kalsifiye dokuyla dolu olduğundan bu karakteristik his alınamayabilir. Geleneksel giriş doğrultusunda ilerlemeye devam edilmesi ise kökün labial yüzeyinde perforasyona neden olabilir (Amir et

al., 2001; P. S. McCabe, 2006). Pulpa odasının mine-sement sınırı seviyesinde dişin merkezinde yer aldığı ve mine-sement sınırının pulpa odasının lokalizasyonunda en tutarlı anatomik referans noktası olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Amir et al., 2001; Krasner & Rankow, 2004). Ayrıca kalsifiye pulpa odasının çevresindeki normal dentinden daha koyu ve farklı renkte görünmesi, kanal yolunun belirlenmesine yardımcı olabilir (Krasner & Rankow, 2004). Giriş kavitesinin merkezde tutulması, dişin uzun ekseniyle uyumlu yönlendirilmesi ve başlangıçta mine-sement sınırı seviyesine kadar sınırlandırılması, gereksiz dentin kaybı ve perforasyon riskinin azaltılması açısından önemlidir.

Derin preparasyonlarda kavitenin doğrultusunu kontrol etmek ve gerektiğinde düzeltmek amacıyla farklı yatay açılardan radyografiler alınması önerilmektedir (O'Connor, DeMayo, & Roahen, 1994). Buna rağmen geleneksel şablonsuz yaklaşım zaman alıcı olabilir ve aşırı dentin kaldırılması, perforasyon ile alet kırılması gibi komplikasyonlar meydana gelebilir (Cvek et al., 1982; P. McCabe & Dummer, 2012). Cvek ve arkadaşları, travma sonrasında kanal lümeni daralmış 54 kesici dişin 53'ünde kanalı lokalize ederek tedavi edebilmiş; ancak özellikle mandibular kesici dişlerde kök perforasyonu ve çıkarılamayan alet kırıkları gibi teknik komplikasyonların gelişebildiğini bildirmiştir (Cvek et al., 1982).

4.3. Oblitere Kanallara Erişimde Rehberli Endodontik Yaklaşımlar

Pulpa boşluğu obliterasyonu bulunan dişlerde geleneksel yöntemlerle kanalın lokalizasyonu zaman alabilmekte ve dental operasyon mikroskobu kullanılmasına rağmen teknik güçlükler devam edebilmektedir (Kiefner, Connert, ElAyouti, & Weiger, 2017; P. McCabe & Dummer, 2012). Rehberli endodonti, statik rehberli teknik ve dinamik navigasyon destekli teknik olmak üzere iki temel yaklaşımla uygulanabilmektedir (Kulinkovych-Levchuk, Pecci-Lloret, Castelo-Baz, Pecci-Lloret, & Oñate-Sánchez, 2022). Bunlardan statik rehberli endodontik yaklaşım, KIBT verileri ile dişlerin ve dental arkın optik yüzey taramalarının birleştirilmesine dayanmaktadır. Dijital ortamda belirlenen frez yolu doğrultusunda üretilen hasta-özel rehber şablon, frezin obliterasyon bölgesinden kanalın görülebildiği apikal hedef noktasına yönlendirilmesini sağlamaktadır (Buchgreitz, Buchgreitz, & Bjørndal, 2019; Zehnder, Connert, Weiger, Krastl, & Kühl, 2016). Laboratuvar çalışmalarında bu yöntemin önceden belirlenen hedef noktaya ulaşmak için yeterli hassasiyet sağladığı gösterilmiş; bu bulgular daha sonra çekilmiş mandibular kesici dişler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarla desteklenmiştir (Buchgreitz et al., 2019; Thomas Connert, Zehnder, Weiger, Kühl, & Krastl, 2017). Üç boyutlu basılmış dişler üzerinde gerçekleştirilen karşılaştırmalı bir çalışmada ise rehberli giriş kavitesi preparasyonunun geleneksel yönteme göre daha az diş dokusu kaybıyla sonuçlandığı bildirilmiştir (Thomas Connert et al., 2019). Ayrıca oblitere anterior dişlerin kanal sistemlerine rehberli yaklaşımla erişildiğini bildiren klinik olgu

raporları da yayımlanmıştır (T Connert et al., 2018; Krastl, Zehnder, Connert, Weiger, & Kühl, 2016).

Buchgreitz ve arkadaşlarının tek köklü anterior dişlerden oluşan ardışık 50 klinik olguyu değerlendirdiği gözlemsel çalışmada, rehberli giriş kavitesi preparasyonu sonrasında bütün kök kanallarının lokalize edilerek geçilebildiği ve tedavilerin tamamlanabildiği bildirilmiştir. Frez yolunun kök kanalının merkezinde ilerlemesi "optimal", perifere kaymasına veya kanala teğetsel olarak ilerlemesine rağmen kanalın bulunabilmesi ise "kabul edilebilir" hassasiyet olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmadaki bütün olgular bu iki kategoriden birinde yer almış ve hiçbir olguda iyatrojenik kök perforasyonu veya kök kırığı meydana gelmemiştir (Buchgreitz et al., 2019).

Statik teknikte frez önceden üretilmiş fiziksel bir rehber şablon aracılığıyla yönlendirilirken, dinamik navigasyonda KIBT verileri üzerinden planlanan giriş noktası, frez yolu, açı ve derinlik işlem sırasında gerçek zamanlı olarak izlenmektedir. Hastaya ve anguldruvaya yerleştirilen izleme sensörleri, bu yapıların üç boyutlu konum bilgilerini stereoskopik bir kameraya aktararak operatörün frezin ilerleyişini bilgisayar ekranından takip etmesine ve yönünü işlem sırasında değiştirebilmesine olanak sağlamaktadır (Dianat et al., 2020; Villa-Machado, Restrepo-Restrepo, Sousa-Dias, & Tobón-Arroyave, 2022). Dinamik navigasyonun intraoral tarama ve basılı rehber şablon gerektirmemesi; sınırlı ağız açıklığı bulunan hastalarda, posterior dişlerde ve rehber şablonun hazırlanması için yeterli zamanın bulunmadığı acil durumlarda avantaj sağlayabilir (Torres, Boelen, Lambrechts, Pedano, & Jacobs, 2021; Villa-Machado et al., 2022). Ancak sistemin yüksek edinim maliyeti, operatöre bağlı bir öğrenme süreci gerektirmesi ve bazı ticari sistemlerin klinik kullanım açısından büyük hacimli olması gibi sınırlılıkları da bulunmaktadır (Kinariwala & Samaranayake, 2021).

4.4. Oblitere Kanallarda İlk Enstrümantasyon ve Glide Path Oluşturulması

Kalsifiye kanallarda başlangıç kanal yolunun belirlenmesi için genellikle küçük numaralı eğelerin kullanılması gerekmektedir. Bununla birlikte bu eğeler, dar geçişlerde ilerleyebilmek için gereken rijitliğe çoğu zaman sahip değildir ve vertikal yönde uygulanan saat kurma hareketleri sırasında bükülebilir veya kırılabilir. Sonuç olarak kalsifiye doku içerisinde ilerleme sağlanamadan eğeler hasar görebilir. Alternatif bir yaklaşım olarak 8 ve 10 numaralı K-tipi eğelerin dönüşümlü kullanılması, minimum vertikal basınç altında nazik bir şekilde saat kurma hareketlerinin uygulanması ve enstrümanların yorulmadan önce düzenli olarak yenileriyle değiştirilmesi önerilmektedir (Molven, 1973).

Ayrıca daralmış kanallarda etkili biçimde ilerlemek amacıyla modifiye uçlu K-tipi eğelerin kullanıldığı özel bir teknik geliştirilmiştir. Bu teknikte, 10 numaralı K-tipi eğenin ucu daha ince hâle getirilmek amacıyla çapraz şekilde

kesilmektedir. İnceltilmiş ve konik biçim verilmiş bir uca ve uygun rijitliğe sahip bu modifiye K-tipi eğenin yüksek penetrasyon kapasitesi göstererek dar veya kalsifiye kanallarda etkili biçimde ilerlemeyi kolaylaştırdığı bildirilmiştir (P. McCabe & Dummer, 2012). Kalsifiye kanallarda başlangıç yolunun oluşturulması amacıyla rijitliği ve burkulma direnci artırılmış C+ (Dentsply, Tulsa, Oklahoma, ABD) ve D-finder (MANI, Inc., Tochigi, Japonya) gibi özel kanal yolu bulucu eğelerden de yararlanılabilir. Bunlara ek olarak, azaltılmış yiv tasarımına sahip Canal Pathfinder (JS Dental, Ridgefield, Connecticut, ABD) ve gövde dayanıklılığı artırılmış Pathfinder CS eğeler (Kerr Manufacturing Co., Romulus, Michigan, ABD), ileri derecede kalsifiye kanallarda penetrasyonu kolaylaştırabilecek alternatif enstrümanlar arasında yer almaktadır (Kumar & Antony, 2018).

Kanal orifisini örten kalsifiye dokular, dental operasyon mikroskobu altında LN frezler (Caulk/Dentsply, Tulsa, Oklahoma, ABD), Mueller frezler (Brasseler, Savannah, Georgia, ABD) veya Munce Discovery frezler (CJM Engineering, Santa Barbara, California, ABD) kullanılarak kontrollü biçimde uzaklaştırılabilir. Bu frezlerin uzun şaftları, anguldruva başlığının dişten daha uzakta konumlanmasını sağlayarak özellikle büyütme altında klinisyenin görüş alanını artırabilir (Kumar & Antony, 2018). Bu işlem sırasında kökün uzun ekseninin korunması ve ilerleme yönünün radyografilerle doğrulanması; perforasyon, basamak oluşumu, enstrüman kırılması ve aşırı dentin kaybı risklerinin azaltılması açısından önemlidir. Kalsifikasyonun daha apikal düzeylere uzandığı olgularda burkulma direnci aktivasyon testi (*buckling resistance activation test*, BRAT) gibi özel ilerleme teknikleri kullanılabilir (Chaniotis et al., 2024).

4.5. İrrigasyon ve Sürekli Şelasyon Yaklaşımları

Kalsifiye kanallarda güvenli bir başlangıç yolu oluşturulduktan sonra koronal genişletmenin kontrollü bir crown-down yaklaşımıyla gerçekleştirilmesi önerilmektedir (Kumar & Antony, 2018). Preparasyon sırasında aşırı dentin uzaklaştırılmasından kaçınılmalı ve irrigasyon solüsyonlarının dar kanal boşluğunda güvenli biçimde ilerlemesine olanak sağlayacak yeterli kanal yolu korunmalıdır (Chaniotis et al., 2024). Şelasyon ajanları, özellikle dar ve ileri derecede kalsifiye kanallarda enstrümantasyona yardımcı olmak amacıyla kullanılabilir (Cobankara, Erdogan, & Hamurcu, 2011; Juárez-Gallegos, Rodríguez-Hidalgo, Santana, Arzate, & Montoya-Ayala, 2023). Sodyum hipoklorit ise organik bileşenler üzerindeki proteolitik etkisiyle kalsifiye substratın mekanik özelliklerinde değişiklik meydana getirebilir (Pascon, Kantovitz, Sacramento, Nobre-dos-Santos, & Puppin-Rontani, 2009).

Geleneksel ardışık irrigasyon protokolünde NaOCl uygulamasını EDTA gibi güçlü bir şelasyon ajanı izlerken, sürekli şelasyon yaklaşımında NaOCl ile uyumlu zayıf bir şelasyon ajanı preparasyon boyunca birlikte kullanılmaktadır.

Bu amaçla kullanılan etidronik asit (HEDP), NaOCl'nin yumuşak doku çözme ve antimikrobiyal özellikleriyle şelasyon etkisinin tek bir irrigasyon karışımında birleştirilmesine olanak sağlamaktadır (La Rosa, Plotino, Nagendrababu, & Pedullà, 2024). Böylece preparasyon boyunca kanal duvarları üzerinde kesintisiz şelasyon etkisi sağlanması ve kalsifiye dokular içerisinde enstrümanların ilerlemesinin kolaylaştırılması amaçlanmaktadır.

Sürekli şelasyonun kanal yolunu tıkayan kalsifiye substratın mineral yapısını modifiye etmesi, küçük numaralı eğelerin burkulma veya hasar oluşmadan ilerlemesine katkı sağlayabilir. Bu yaklaşım, özellikle BRAT tekniği sırasında enstrümanın kalsifiye dokuya penetrasyonunu kolaylaştırabilir ve yapay kanal oluşturma riskinin azaltılmasına yardımcı olabilir. Bununla birlikte sürekli şelasyon ile BRAT birlikteliğine ilişkin bu öneriler ağırlıklı olarak teknik ve laboratuvar temelli açıklamalara dayandığından klinik etkinliklerinin ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir (Chaniotis et al., 2024).

5. Tedavi Sırasında Oluşabilecek Komplikasyonlar ve Prognoz

Kalsifiye kanallarda kanal yolunun aranması ve ilk enstrümantasyon sırasında perforasyon, basamak veya yapay kanal oluşumu, aşırı dentin kaybı ve enstrüman kırılması gibi iyatrojenik komplikasyonlar meydana gelebilir. Özellikle 6, 8 ve 10 numaralı K-tipi eğeler, kalsifiye kanal içerisinde gereken rijitliği sağlayamadığında vertikal saat kurma hareketleri sırasında açılabilir, burkulabilir veya kırılabilir. Bu nedenle eğelerin minimum vertikal basınç altında nazik saat kurma hareketleriyle kullanılması ve yorulma belirtileri ortaya çıkmadan önce düzenli olarak değiştirilmesi önerilmektedir (Siddiqui & Mohamed, 2016). Kanal orifisini örten kalsifiye dokuların uzun şaftlı frezlerle kontrolsüz biçimde uzaklaştırılması perforasyon riskini artırabilirken, ultrasonik uçların büyütme ve yeterli aydınlatma altında kullanılması daha kontrollü dentin uzaklaştırılmasına olanak sağlayabilir (Jain, Priya, Tejpaul, & Karteek, 2020; Siddiqui & Mohamed, 2016).

Bu teknik komplikasyonlar yalnızca tedavinin uygulanmasını güçleştirmemekte, aynı zamanda uzun dönem prognozu da olumsuz etkilemektedir. Cvek ve arkadaşlarının travma sonrası pulpa lümeni daralmış ve periapikal hastalık gelişmiş anterior dişleri değerlendirdiği çalışmada, cerrahi olmayan kök kanal tedavisinin dört yıllık başarı oranı %80 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte perforasyon veya enstrüman kırılması gibi teknik hataların meydana geldiği olgularda başarı oranı %50'ye düşmüş ve başarısızlıkların mandibular kesici dişlerde daha sık görüldüğü belirlenmiştir (Cvek et al., 1982). Bu bulgular, oblitere kanallardaki prognozun yalnızca pulpal ve periapikal durumdan değil, kanalın lokalizasyonu ve preparasyonu sırasında gerçekleştirilen işlemlerin teknik kalitesinden de etkilendiğini göstermektedir (P. McCabe & Dummer, 2012; Vinagre et al., 2021). Buna ek olarak pulpa kanal obliterasyonu tek başına olumsuz bir prognoz göstergesi değildir. Vinagre ve arkadaşlarının

sistematik derlemesinde, periapikal patolojisi bulunmayan ve aktif izlem yaklaşımıyla takip edilen PKO'lu dişlerin %36,4'ünün 6 ay ile 12,5 yıl arasında değişen takip süreleri boyunca sağlıklı ve fonksiyonel kaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle tedavi endikasyonu bulunmayan asemptomatik dişlerde düzenli klinik ve radyografik takip uygun bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Buna karşılık pulpa nekrozu, klinik semptomlar veya periapikal patoloji gelişen dişlerde kök kanal tedavisi uygulanmalı; kanalın güvenli biçimde lokalize edilemediği durumlarda daha fazla diş dokusu kaybı ve iyatrojenik komplikasyon oluşmadan olgu endodonti uzmanına yönlendirilmelidir. Ancak mevcut prognoz verilerinin büyük ölçüde olgu sunumlarına, heterojen takip sürelerine ve sınırlı sayıdaki uzun dönem çalışmaya dayanması nedeniyle sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır.

6. Sonuç

Pulpa kanal obliterasyonu, özellikle travmatik dental yaralanmalar sonrasında pulpanın canlılığını koruması veya yeniden kazanmasıyla ilişkili bir iyileşme yanıtı olarak gelişirken, kök kanal kalsifikasyonları fizyolojik yaşlanma ve çeşitli lokal uyaranlarla da ortaya çıkabilmektedir. Kanal boşluğunun radyografik olarak ileri derecede daralmış veya tamamen kaybolmuş görünmesi, rezidüel kanal lümeni ile pulpa dokusunun anatomik olarak bütünüyle ortadan kalktığını göstermemektedir. Benzer şekilde, pulpa duyarlılık testlerinden negatif yanıt alınması tek başına pulpa nekrozu tanısı koymak için yeterli değildir. Bu nedenle tanı; hastanın travma ve tedavi öyküsü, klinik belirtiler, pulpa duyarlılık testleri ve periapikal dokuların radyografik görünümü birlikte değerlendirilerek konulmalıdır.

Kaynaklar

Abd-Elmeguid, A., ElSalhy, M., & Yu, D. C. (2015). Pulp canal obliteration after replantation of avulsed immature teeth: a systematic review. *Dental traumatology, 31*(6), 437-441.

Abreu, M. G. L., Fernandes, T. d. O., Antunes, L. S., Antunes, L. A. A., & FARIA, L. C. M. d. (2024). Prevalence of pulp canal obliteration after traumatic dental injuries: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian oral research, 38*, e092.

American Association of Endodontists. (2003). Glossary of endodontic terms. In: American Association of Endodontists.

American Association of Endodontists. (2006). *AAE endodontic case difficulty assessment form and guidelines*.

Amir, F. A., Gutmann, J. L., & E Witherspoon, D. (2001). Calcific metamorphosis: a challenge in endodontic diagnosis and treatment. *Quintessence International, 32*(6), 447.

Andreasen, F. M. (1989). Pulpal healing after luxation injuries and root fracture in the permanent dentition. *Dental traumatology, 5*(3), 111-131.

Andreasen, F. M., Zhjie, Y., Thomsen, B. L., & Andersen, P. K. (1987). Occurrence of pulp canal obliteration after luxation injuries in the permanent dentition. *Dental traumatology, 3*(3), 103-115.

Andreasen, J. (1970). Luxation of permanent teeth due to trauma A clinical and radiographic follow-up study of 189 injured teeth. *European journal of oral sciences, 78*(1-4), 273-286.

Andreasen, J. O., Andreasen, F. M., & Andersson, L. (2018). *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth*: John Wiley & Sons.

Arana-Chavez, V. E., & Massa, L. F. (2004). Odontoblasts: the cells forming and maintaining dentine. *The international journal of biochemistry & cell biology, 36*(8), 1367-1373.

Bastos, J. V., & Côrtes, M. I. d. S. (2018). Pulp canal obliteration after traumatic injuries in permanent teeth–scientific fact or fiction? *Brazilian oral research, 32*(suppl 1), e75.

Buchgreitz, J., Buchgreitz, M., & Bjørndal, L. (2019). Guided root canal preparation using cone beam computed tomography and optical surface scans–an observational study of pulp space obliteration and drill path depth in 50 patients. *International endodontic journal, 52*(5), 559-568.

Burke, F., & Samarawickrama, D. (1995). Progressive changes in the pulpo-dentinal complex and their clinical consequences. *Gerodontology, 12*(2), 57-66.

Chaniotis, A., Sousa Dias, H., & Chanioti, A. (2024). Negotiation of calcified canals. *Journal of clinical medicine, 13*(9), 2703.

Cobankara, F. K., Erdogan, H., & Hamurcu, M. (2011). Effects of chelating agents on the mineral content of root canal dentin. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 112*(6), e149-e154.

Connert, T., Krug, R., Eggmann, F., Emsermann, I., ElAyouti, A., Weiger, R., . . . Krastl, G. (2019). Guided endodontics versus conventional access cavity preparation: a comparative study on substance loss using 3-dimensional–printed teeth. *Journal of endodontics, 45*(3), 327-331.

Connert, T., Zehnder, M., Amato, M., Weiger, R., Kühl, S., & Krastl, G. (2018). Microguided Endodontics: a method to achieve minimally invasive access cavity preparation and root canal location in mandibular incisors using a novel computer-guided technique. *International endodontic journal, 51*(2), 247-255.

Connert, T., Zehnder, M. S., Weiger, R., Kühl, S., & Krastl, G. (2017). Microguided endodontics: accuracy of a miniaturized technique for apically extended access cavity preparation in anterior teeth. *Journal of endodontics, 43*(5), 787-790.

Cvek, M., Granath, L., & Lundberg, M. (1982). Failures and healing in endodontically treated non-vital anterior teeth with posttraumatically reduced pulpal lumen. *Acta Odontologica Scandinavica, 40*(4), 223-228.

de Cleen, M. (2002). Obliteration of pulp canal space after concussion and subluxation: endodontic considerations. *Quintessence International, 33*(9), 661.

de Toubes, K. M. S., de Oliveira, P. A. D., Machado, S. N., Pelosi, V., Nunes, E., & Silveira, F. F. (2017). Clinical approach to pulp canal obliteration: a case series. *Iranian endodontic journal, 12*(4), 527.

Dianat, O., Nosrat, A., Tordik, P. A., Aldahmash, S. A., Romberg, E., Price, J. B., & Mostoufi, B. (2020). Accuracy and efficiency of a dynamic navigation system for locating calcified canals. *Journal of endodontics, 46*(11), 1719-1725.

Dodds, R., Holcomb, J., & McVicker, D. (1985). Endodontic management of teeth with calcific metamorphosis. *The Compendium of Continuing Education in Dentistry, 6*(7), 515-518, 520.

Farges, J.-C., Alliot-Licht, B., Renard, E., Ducret, M., Gaudin, A., Smith, A. J., & Cooper, P. R. (2015). Dental pulp defence and repair mechanisms in dental caries. *Mediators of inflammation, 2015*(1), 230251.

Feng, J., Mantesso, A., De Bari, C., Nishiyama, A., & Sharpe, P. T. (2011). Dual origin of mesenchymal stem cells contributing to organ growth and repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 108*(16), 6503-6508.

Heithersay, G. S. (1975). Calcium hydroxide in the treatment of pulpless teeth with associated pathology. *International endodontic journal, 8*(2), 74-93.

Holan, G. (1998). Tube-like mineralization in the dental pulp of traumatized primary incisors. *Dental traumatology, 14*(6), 279-284.

Holcomb, J. B., & Gregory Jr, W. B. (1967). Calcific metamorphosis of the pulp: its incidence and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 24*(6), 825-830.

Jacobsen, I., & Kerekes, K. (1977). Long-term prognosis of traumatized permanent anterior teeth showing calcifying processes in the pulp cavity. *European journal of oral sciences, 85*(7), 588-598.

Jain, A., Priya, P. S., Tejpaul, R., & Karteek, B. S. (2020). Pulp Canal Obliteration-A Daunting Clinical Challenge. *J Dent Med Sci, 19*(3), 56-60.

Juárez-Gallegos, J., Rodríguez-Hidalgo, A., Santana, M., Arzate, H., & Montoya-Ayala, G. (2023). Characterization of pulp calcifications and changes in their composition after treatments with citric acid and ethylenediaminetetraacetic acid solutions. *Microscopy research and technique, 86*(1), 41-52.

Kasabwala, K. A., Saumya-Rajesh, P., Velmurugan, N., & Ashritha, M. (2020). Pulp canal obliteration: a review. *Journal of Operative Dentistry & Endodontics, 5*(1), 6-11.

Kiarudi, A. H., Eghbal, M. J., Safi, Y., Aghdasi, M. M., & Fazlyab, M. (2014). The applications of cone-beam computed tomography in endodontics: a review of literature. *Iranian endodontic journal, 10*(1), 16.

Kiefner, P., Connert, T., ElAyouti, A., & Weiger, R. (2017). Treatment of calcified root canals in elderly people: a clinical study about the accessibility, the time needed and the outcome with a three-year follow-up. *Gerodontology, 34*(2), 164-170.

Kinariwala, N., & Samaranayake, L. (2021). *Guided endodontics*: Springer.

Krasner, P., & Rankow, H. J. (2004). Anatomy of the pulp-chamber floor. *Journal of endodontics, 30*(1), 5-16.

Krastl, G., Zehnder, M. S., Connert, T., Weiger, R., & Kühl, S. (2016). Guided endodontics: a novel treatment approach for teeth with pulp canal calcification and apical pathology. *Dental traumatology, 32*(3), 240-246.

Kristerson, L. (1985). Autotransplantation of human premolars: a clinical and radiographic study of 100 teeth. *International Journal of Oral Surgery, 14*(2), 200-213.

Kulinkovych-Levchuk, K., Pecci-Lloret, M. P., Castelo-Baz, P., Pecci-Lloret, M. R., & Oñate-Sánchez, R. E. (2022). Guided endodontics: a literature review. *International journal of environmental research and public health, 19*(21), 13900.

Kumar, D., & Antony, S. D. P. (2018). Calcified canal and negotiation-A review. *Research Journal of Pharmacy and Technology, 11*(8), 3727-3730.

Kuyk, J. K., & Walton, R. E. (1990). Comparison of the radiographic appearance of root canal size to its actual diameter. *Journal of endodontics, 16*(11), 528-533.

La Rosa, G. R. M., Plotino, G., Nagendrababu, V., & Pedullà, E. (2024). Effectiveness of continuous chelation irrigation protocol in endodontics: a scoping review of laboratory studies. *Odontology, 112*(1), 1-18.

Lovdahl, P., & Gutmann, J. (1997). Problems in locating and negotiating fine and calcified canals. *Problem Solving in Endodontics: Prevention, Identification and Management, 3rd edn. St Louis, USA: Mosby Year Book*, 69-99.

Lundberg, M., & Cvek, M. (1980). A light microscopy study of pulps from traumatized permanent incisors with reduced pulpal lumen. *Acta Odontologica Scandinavica, 38*(2), 89-94.

Maeda, H. (2020). Aging and senescence of dental pulp and hard tissues of the tooth. *Frontiers in cell and developmental biology, 8*, 605996.

McCabe, P., & Dummer, P. M. H. (2012). Pulp canal obliteration: an endodontic diagnosis and treatment challenge. *International endodontic journal, 45*(2), 177-197.

McCabe, P. S. (2006). Avoiding perforations in endodontics. *Journal of the Irish Dental Association, 52*(3), 139-148.

Molven, D. O. (1973). Nonpenetrable root canals as assessed by a standardized instrumentation procedure. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 35*(2), 232-237.

Munley, P., & Goodell, G. (2005). Calcific metamorphosis. *Clinical Update for Naval Postgraduate Dental School, 27*(4).

Nanci, A. (2014). *Ten cate's oral histology development, structure, and function, 8/e*: Elsevier india.

Ngeow, & Thong. (1998). Gaining access through a calcified pulp chamber: a clinical challenge. *International endodontic journal, 31*(5), 367-371.

O'Connor, R. P., DeMayo, T. J., & Roahen, J. O. (1994). The lateral radiograph: an aid to labiolingual position during treatment of calcified anterior teeth. *Journal of endodontics, 20*(4), 183-184.

Oginni, A. O., Adekoya-Sofowora, C. A., & Kolawole, K. A. (2009). Evaluation of radiographs, clinical signs and symptoms associated with pulp canal obliteration: an aid to treatment decision. *Dental traumatology, 25*(6), 620-625.

Oi, T., Saka, H., & Ide, Y. (2004). Three-dimensional observation of pulp cavities in the maxillary first premolar tooth using micro-CT. *International endodontic journal, 37*(1), 46-51.

Pascon, F. M., Kantovitz, K. R., Sacramento, P. A., Nobre-dos-Santos, M., & Puppin-Rontani, R. M. (2009). Effect of sodium hypochlorite on dentine mechanical properties. A review. *Journal of dentistry, 37*(12), 903-908.

Patel, S., Dawood, A., Ford, T. P., & Whaites, E. (2007). The potential applications of cone beam computed tomography in the management of endodontic problems. *International endodontic journal, 40*(10), 818-830.

Patterson, S. S., & Mitchell, D. F. (1965). Calcific metamorphosis of the dental pulp. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 20*(1), 94-101.

Philippas, G. G., & Applebaum, E. (1966). Age factor in secondary dentin formation. *Journal of dental research, 45*(3), 778-789.

Popp, T. W., Årtun, J., & Linge, L. (1992). Pulpal response to orthodontic tooth movement in adolescents: a radiographic study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 101*(3), 228-233.

Ree, M., Timmerman, M., & Wesselink, P. (2003). An evaluation of the usefulness of two endodontic case assessment forms by general dentists. *International endodontic journal, 36*(8), 545-555.

Robertson, A. (1998). A retrospective evaluation of patients with uncomplicated crown fractures and luxation injuries. *Dental traumatology, 14*(6), 245-256.

Robertson, A., Andreasen, F. M., Bergenholtz, G., Andreasen, J. O., & Norén, J. G. (1996). Incidence of pulp necrosis subsequent to pulp canal obliteration from trauma of permanent incisors. *Journal of endodontics, 22*(10), 557-560.

Schindler, W. G., & Gullickson, D. C. (1988). Rationale for the management of calcific metamorphosis secondary to traumatic injuries. *Journal of endodontics, 14*(8), 408-412.

Senawongse, P., Otsuki, M., Tagami, J., & Mjör, I. (2006). Age-related changes in hardness and modulus of elasticity of dentine. *Archives of oral biology, 51*(6), 457-463.

Shah, P., & Chong, B. (2018). A web-based endodontic case difficulty assessment tool. *Clinical oral investigations, 22*(6), 2381-2388.

Sharpe, P. T. (2016). Dental mesenchymal stem cells. *Development, 143*(13), 2273-2280.

Siddiqui, S. H., & Mohamed, A. N. (2016). Calcific metamorphosis: a review. *International journal of health sciences, 10*(3), 437.

Smith, J. W. (1982). Calcific metamorphosis: a treatment dilemma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 54*(4), 441-444.

Solheim, T. (1992). Amount of secondary dentin as an indicator of age. *European journal of oral sciences, 100*(4), 193-199.

Sommer, R. F., Ostrander, F. D., & Crowley, M. C. (1956). *Clinical endodontics: a manual of scientific endodontics*: Saunders.

Spinas, E., Deias, M., Mameli, A., & Giannetti, L. (2021). Pulp canal obliteration after extrusive and lateral luxation in young permanent teeth: A scoping review. *European journal of paediatric dentistry, 22*(1), 55-60.

Ten Cate, A. R. (1998). Oral histology: development, structure, and function. *(No Title)*.

Torneck, C. (1990). The clinical significance and management of calcific pulp obliteration. *The Alpha omegan, 83*(4), 50-54.

Torres, A., Boelen, G. J., Lambrechts, P., Pedano, M. S., & Jacobs, R. (2021). Dynamic navigation: a laboratory study on the accuracy and potential use of guided root canal treatment. *International endodontic journal, 54*(9), 1659-1667.

Tronstad, L., & Langeland, K. (1971). Effect of attrition on subjacent dentin and pulp. *Journal of dental research, 50*(1), 17-30.

Veerayutthwilai, O., Byers, M., Pham, T. T., Darveau, R., & Dale, B. (2007). Differential regulation of immune responses by odontoblasts. *Oral microbiology and immunology, 22*(1), 5-13.

Villa-Machado, P. A., Restrepo-Restrepo, F. A., Sousa-Dias, H., & Tobón-Arroyave, S. I. (2022). Application of computer-assisted dynamic navigation in complex root canal treatments: Report of two cases of calcified canals. *Australian Endodontic Journal, 48*(1), 187-196.

Vinagre, A., Castanheira, C., Messias, A., Palma, P. J., & Ramos, J. C. (2021). Management of pulp canal obliteration—systematic review of case reports. *Medicina, 57*(11), 1237.

Zahran, S. S., & Alamoudi, R. A. (2024). Radiographic evaluation of teeth with pulp stones and pulp canal obliteration: characteristics, and associations with dental parameters. *Libyan Journal of Medicine, 19*(1), 2306768.

Zehnder, M., Connert, T., Weiger, R., Krastl, G., & Kühl, S. (2016). Guided endodontics: accuracy of a novel method for guided access cavity preparation and root canal location. *International endodontic journal, 49*(10), 966-972.

BÖLÜM 47

Endodontide Lazerler

Tuba Söylen[1]
Melikşah Gündüz[2]

[1] Arş. Gör. Tuba SÖYLEN; Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı. ORCID No: 0009-0001-6864-8917
[2] Dr. Öğr. Üyesi Melikşah Gündüz; Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, ORCID No: 0000-0001-7755-8377

1. GİRİŞ

Endodontik tedavinin temel amacı, kök kanal sisteminde bulunan mikroorganizmaların ve onların biyofilm yapılarının ortadan kaldırılması, metabolik yan ürünlerin elimine edilmesi ve tedavi sonrası yeniden enfeksiyonun önlenmesidir. Bu hedeflere ulaşmak için kök kanal hazırlığı ve dezenfeksiyon işlemleri birlikte uygulanır; mekanik preparasyon kanalın şekillendirilmesini ve irrigasyon solüsyonlarının etkinliğini artırırken, kimyasal dezenfeksiyon bakterilerin ve biyofilmlerin yok edilmesinde kritik rol oynar. Böylece bakteriyel yük, iyileşme için gerekli eşik seviyesinin altına düşürülerek periapikal dokuların sağlıklı bir şekilde iyileşmesi sağlanır (Tonini ve ark., 2022).

Geleneksel endodontik tedavi sırasında kök kanal yüzeyinin önemli bir kısmının şekillendirilmeden kalabilmesi, debridman ve dezenfeksiyonun etkinliğini sınırlayabilmektedir. Bu nedenle endodontik aktivasyon, özellikle erişilemeyen bölgelerde irrigantların dağılımını ve penetrasyonunu artırarak dezenfeksiyona katkı sağlamaktadır. Sonik, ultrasonik ve lazer destekli aktivasyon yöntemleri bu amaçla kullanılmakta olup, lazer teknolojileri derin penetrasyon kapasitesi ve güçlü antimikrobiyal etkileri sayesinde öne çıkmaktadır. Bu özellikleri doğrultusunda lazerler; endodontinin yanı sıra maksillofasiyal cerrahi, oral implantoloji ve periodontoloji gibi farklı diş hekimliği alanlarında giderek daha fazla kullanılan yardımcı tedavi yaklaşımları arasında yer almakta ve kök kanal sisteminde daha etkili debridman ve dezenfeksiyon sağlayarak tedavi başarısına katkıda bulunabilmektedir (Lin, Chen, Wang, & Tu, 2014; Paixão, Rodrigues, Grenho, & Fernandes, 2022; Pick, Pecaro, & Silberman, 1985)

Kök kanal sisteminin etkin şekilde temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi, anatomik karmaşıklık ile irrigasyon solüsyonlarının lateral kanallar ve apikal dallanmalar gibi ulaşılması güç bölgelere sınırlı penetrasyonu nedeniyle zorlaşmaktadır. Geleneksel irrigasyon yöntemlerinin karmaşık kanal anatomisindeki etkinliğinin sınırlı olması, daha etkili dezenfeksiyon sağlayabilecek yeni aktivasyon yöntemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu kapsamda lazer sistemleri, irrigant etkinliğini artırma ve güçlü antimikrobiyal özellikleri nedeniyle geleneksel endodontik yöntemlerle elde edilen sonuçları iyileştirmek amacıyla endodontiye kazandırılmıştır (Crippa, Kaitsas, & DiVito, 2020).

Lazer teknolojilerinin endodontideki kullanım alanları giderek genişlemekte olup; kök kanal tedavisi, direkt ve indirekt pulpa örtülmesi, pulpotomi, dentin

aşırı duyarlılığının tedavisi ile pulpal ve periradiküler kaynaklı dental ağrının yönetimi gibi çeşitli klinik uygulamalarda önemli bir yer edinmektedir. Bunun yanı sıra, kök gelişiminin desteklenmesi ve hızlandırılması ile kırık enstrümanların ve fiber postların uzaklaştırılması gibi ileri endodontik uygulamalarda lazer teknolojileri giderek daha fazla ilgi görmekte olup, güncel araştırmalarda en yenilikçi ve umut verici yaklaşımlar arasında yer almaktadır (Huang, Li, Lyu, Zhou, & Fan, 2023).

Bu bölümde, lazer teknolojilerinin endodontideki yeri ve kullanım alanlarının; kök kanal sisteminin dezenfeksiyonu ve debridmanında, irrigasyon solüsyonlarının aktivasyonu ve penetrasyonunun artırılmasındaki kullanım prensiplerinin, antimikrobiyal etkinliğinin ve farklı klinik endodontik uygulamalardaki rolünün güncel literatür doğrultusunda değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. LAZER TEKNOLOJİSİ VE TEMEL PRENSİPLER

2.1. Lazerin Tanımı ve Lazer Sistemlerinin Bileşenleri

Laser, "Light amplification by stimulated emission of radiation" ifadesinin kısaltması olup, uyarılmış emisyon prensibi ile ışığın güçlendirilmesini sağlayan bir teknolojidir. Lazerler, elektromanyetik spektrumun ultraviyole, görünür ve kızılötesi bölgelerinde ışınım üretebilen veya bu ışınımı kuvvetlendirebilen cihazlar olarak tanımlanmaktadır (F Panthier, Doizi, Corrales, & Traxer, 2021).

Lazerler üç temel fiziksel prensibe dayanır: spontan emisyon, uyarılmış emisyon ve absorpsiyon. Bu prensipler, 20. yüzyılın başlarında Bohr ve Einstein tarafından keşfedilmiştir (Spetz, 1995). Lazer ışığı, tek bir dalga boyuna sahip monokromatik bir ışınımdır. Bir lazer sistemi; enerji kaynağı, aktif lazer ortamı (lasing medium) ve optik boşluk (rezonatör) olmak üzere üç temel bileşenden oluşmaktadır. Pompalama mekanizması (ör. flaş-lamba, elektrik akımı, bobin) ile ortama enerji aktarılır; bu süreç spontan foton emisyonunu başlatır. Ardından fotonlar rezonatörün yansıtıcı yüzeyleri arasında ileri geri hareket ederek uyarılmış emisyonla amplifikasyona uğrar ve çıkış aynası üzerinden dışarı çıkar (Verma, Maheshwari, Singh, & Chaudhari, 2012). Optik rezonatör, aktif ortamı çevreleyen ve bunlardan biri lazer ışınının çıkışına izin verecek şekilde kısmen geçirgen olan iki aynadan oluşur. Pompalama sistemi, aktif ortamdaki atomların enerji düzeylerini yükselterek uyarılmış emisyonun gerçekleşmesini sağlar ve optik, elektriksel veya kimyasal yöntemlerle çalışabilir. Aktif ortam ise katı, sıvı veya gaz yapıda olabilmekte olup, uyarılmış emisyon prensibi doğrultusunda ışık enerjisinin kuvvetlendirilmesinden sorumludur. Lazer ışını, monokromatik olması ve belirli bir yönde ilerlemesiyle çoklu dalga boylarında ve farklı yönlere yayılan lamba ışığından ayrılır. Lazer radyasyonu sürekli veya darbeli modda iletilebilir. Sürekli mod sabit bir ortalama güç sağlarken, darbeli modda enerji

kısa paketler hâlinde ve belirli zaman aralıklarıyla iletilir (Frederic Panthier ve ark., 2025).

Lazer destekli irrigasyon aktivasyonunda; dalga boyu, atım enerjisi ve süresi, tekrarlama hızı, ışınlama süresi ile fiber ucun çapı, geometrisi ve konumu gibi parametreler kavitasyon oluşumunu ve yöntemin etkinliğini etkiler. Temizleme etkisi, irrigasyon solüsyonunda oluşan buhar kabarcıklarının hızla çökmesi (implozyon) sonucu meydana gelen kavitasyona dayanır. Kavitasyon için gerekli enerji yoğunlaşması ise özellikle lazer dalga boyunun irrigasyon solüsyonu tarafından absorpsiyon düzeyiyle ilişkilidir (M. Meire & De Moor, 2024). Saf suyun görünür ve kızılötesi spektrumdaki absorbsiyon özellikleri daha önce tanımlanmış ve endodontik irrigasyon solüsyonları için de incelenmiştir (Hale & Querry, 1973; M. A. Meire & van der Waal, 2022; Wieliczka, Weng, & Querry, 1989). Lazer dalga boyu (nm), lazer enerjisinin irrigasyon solüsyonu tarafından absorbe edilme düzeyini belirleyen ve buna bağlı olarak kavitasyon oluşumunu etkileyen temel parametrelerden biridir (M. Meire & De Moor, 2024) Atım enerjisi (mJ), her bir lazer atımı ile irrigasyon solüsyonuna aktarılan enerji miktarını ifade eder; artan atım enerjisi daha büyük kavitasyon kabarcıklarının oluşumuyla ilişkilidir. Atım süresi (μs), her bir lazer atımının uygulanma süresidir ve kavitasyonun büyüklüğünü etkileyen önemli bir parametredir. Atım tekrarlama hızı (Hz), lazerin saniyede gerçekleştirdiği pulse sayısını ifade eder. Fiber uç geometrisi, lazer enerjisinin irrigasyon solüsyonuna dağılımını ve buna bağlı olarak oluşan kavitasyon kabarcıklarının özelliklerini etkileyen bir parametredir (M. Meire & De Moor, 2024; M. A. Meire, Havelaerts, & De Moor, 2016). Işınlama süresi (s), lazer enerjisinin irrigasyon solüsyonuna uygulandığı toplam süreyi ifade eder. Fiber uç çapı (μm), lazer enerjisinin irrigasyon solüsyonuna iletildiği fiberin çapını ifade eder ve enerji dağılımını etkileyebilecek fiziksel bir parametredir. Fiber uç pozisyonu, fiber ucunun kök kanal sistemi içerisindeki konumunu ifade eder ve irrigasyon solüsyonundaki kavitasyonun hedef bölgeye ulaşmasını etkileyebilir (M. A. Meire ve ark., 2016).

2.2. Lazer–Doku Etkileşimi

Lazer ışını tarafından üretilen enerji, hedef doku ile yansıma (reflection), iletim (transmission), saçılma (scattering) ve absorbsiyon (absorption) olmak üzere dört farklı şekilde etkileşime girebilir. Lazer enerjisinin doku tarafından absorbe edilmesi, dokunun su içeriğine bağlı olarak sıcaklık artışına ve fotokimyasal etkilere neden olur. Doku sıcaklığının 100°C'ye ulaşmasıyla hücre içi suyun buharlaşması sonucu ablasyon meydana gelir. Yaklaşık 60–100°C arasındaki sıcaklıklarda ise buharlaşma oluşmaksızın protein denatürasyonu gerçekleşir. Sıcaklığın 200°C'nin üzerine çıkması durumunda ise doku dehidrate olur ve karbonizasyon olarak adlandırılan istenmeyen termal hasar gelişir (Verma ve ark., 2012). Lazerlerin tıp ve diş hekimliğindeki klinik etkinliği, lazerin özellikleri ile hedef dokunun karakteristiklerine bağlıdır. Lazer-doku etkileşiminin seyri; dokunun absorbsiyon ve saçılma katsayısı, termal iletkenliği,

mekanik dayanıklılığı ve ısı kapasitesi gibi fiziksel özellikleri ile lazer uygulama parametreleri tarafından belirlenmektedir (Harris & Werkhaven, 1989).

Diş hekimliğinde lazer uygulamaları, uygulandığı doku tipine bağlı olarak yumuşak doku ve sert doku uygulamaları şeklinde iki temel kategoriye ayrılmaktadır (Verma ve ark., 2012).

3. ENDODONTİDE KULLANILAN LAZERLERİN SINIFLANDIRILMASI

Diş hekimliğinde kullanılan lazerler; kullanılan aktif lazer ortamına (gaz ve katı hâl lazerleri), uygulandıkları doku tipine (sert doku ve yumuşak doku lazerleri), dalga boyu aralığına ve lazer uygulamasına bağlı risk düzeyine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir (Verma ve ark., 2012).

Klinik endodontik tedavide yaygın olarak kullanılan lazer türleri; erbiyum:itriyum-alüminyum-garnet (Er:YAG), erbiyum, krom katkılı itriyum skandiyum galyum garnet (Er,Cr:YSGG), neodimyum katkılı itriyum-alüminyum-garnet (Nd:YAG), neodimyum:itriyum-alüminyum-perovskit (Nd:YAP), karbondioksit (CO_2) ve diyot lazerlerdir (Huang ve ark., 2023).

Diyot (810–1064 nm) ve Nd:YAG (1064 nm) lazerler, görünür ve yakın kızılötesi spektrumda yer alan dalga boylarına sahip olup dentin dokusunda daha belirgin bakterisidal etki göstermektedir. Buna karşılık, Er,Cr:YSGG (2780 nm) ve Er:YAG (2940 nm) gibi erbiyum grubu orta kızılötesi lazerler, su ve hidroksiapatit tarafından yüksek oranda absorbe edildiğinden dentin ile çoğunlukla yüzeysel düzeyde etkileşime girmektedir.

3.1. Diyot Lazerler

Diyot lazerin aktif ortamı, alüminyum, galyum, arsenik ve zaman zaman indiyumdan oluşan katı hâl yarı iletken bir yapıdır. Bu yapı yaklaşık 810 nm ile 980 nm arasındaki dalga boylarında lazer ışığı üretir. Diyot lazerlerin tüm dalga boyları esas olarak doku pigmenti (melanin) ve hemoglobin tarafından absorbe edilirken, mine dokusunda bulunan hidroksiapatit ve sudan zayıf şekilde absorbe edilir (Hilgers & Tracey, 2004). Diyot lazer, Nd:YAG lazere kıyasla diş sert dokularında daha yüksek su absorpsiyonu göstererek dentin tübüllerine daha etkin penetre olabilir ve bu sayede tübül içindeki mikroorganizmaların eliminasyonunda etkili olabilir (Pirnat, 2006). Ayrıca, diyot lazer, dentinin erişilmesi güç bölgelerinde kök kanal dentini içerisinde belirgin bir bakterisidal etki meydana getirir (Preethee, Kandaswamy, Arathi, & Hannah, 2012). Schulte-Lünzum ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada, 940 nm diyot lazerin, endodontik enfeksiyonların en dirençli patojenleri arasında yer alan *Enterococcus faecalis* üzerinde, dentin içinde 1000 μm derinlikte dahi bakterisidal etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Schulte-Lünzum, Gutknecht, Conrads, & Franzen, 2017). Genc Sen & Kaya tarafından yapılan bir çalışmada, rutin kemomekanik preparasyonu takiben uygulanan 940 nm diyot lazer ile kök kanal dezenfeksiyonunun, endodontik yeniden tedavi sonrasında postoperatif

ağrıyı azaltmada etkili olabileceği rapor edilmiştir (Genc Sen & Kaya, 2019). Diyot lazerler, çoğunlukla yumuşak doku prosedürlerini kapsayan çok sayıda diş prosedürü için kullanılabilir (Pirnat, 2006). Klinik uygulamalar arasında estetik gingival yeniden şekillendirme, yumuşak doku kron boyu uzatılması, gömük dişlerin yumuşak doku üzerinden açığa çıkarılması, inflamasyonlu veya hipertrofik dokuların uzaklaştırılması, frenektomi işlemleri ve aftöz ya da herpetik lezyonların fotostimülasyonu yer almaktadır (Hilgers & Tracey, 2004).

3.2. CO2 Lazerler

10.600 nm dalga boyundaki ilk CO_2 gaz lazeri 1964 yılında geliştirilmiş olup, günümüzde tıp ve diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Nd lazerden farklı olarak mine ve dentin tarafından yüksek oranda absorbe edilen CO_2 lazerin, mine yüzeyinde çatlaklara neden olarak çürük gelişimini kolaylaştırabileceği bildirilmiştir (Luk ve ark., 2020). CO_2 lazerin kanama kontrolü üzerindeki etkinliği, direkt pulpa kuafajı uygulamalarında kullanılmasına olanak sağlamaktadır (Suzuki, Kato, Kawashima, & Shinkai, 2019).

Lazer tedavisinin başarısını belirleyen önemli unsurlardan biri dalga boyudur; çünkü farklı lazer sistemleri, sahip oldukları optik özelliklere bağlı olarak farklı klinik amaçlara yönelik kullanılmaktadır. 10,6 μm dalga boyunda kızılötesi ışın üreten CO_2 lazer, canlı dokulardaki su tarafından yüksek oranda absorbe edilmektedir. Bu absorpsiyon sonucunda lazer enerjisi doku içerisindeki suyun buharlaşmasına neden olmakta ve hedef dokuda karbonizasyon, hemokoagülasyon ve protein denatürasyonu gibi çeşitli morfolojik değişiklikler meydana getirmektedir (Hendrick & Meyers, 1995). CO_2 lazer, termal etkisi sayesinde belirgin bir hemostaz sağlayabildiğinden, yumuşak doku kesiminde geleneksel çelik bistüriye alternatif olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Fitzpatrick & Goldman, 1995). Yapılan çeşitli araştırmalarda, CO_2 lazer uygulaması ile desteklenen direkt pulpa kuafajı ve pulpotomi işlemlerinin, konvansiyonel yöntemlere kıyasla daha başarılı sonuçlar sağlayabildiği bildirilmiştir (Dang, Wilder-Smith, & Peavy, 1998; Elliott, Roberts, Burkes, & Phillips, 1999; Moritz, Schoop, Goharkhay, & Sperr, 1998a, 1998b). CO_2 lazerin 10,6 μm dalga boyunun suya olan yüksek afinitesi, ışının yumuşak dokularda hızlı bir şekilde absorbe edilmesini sağlayarak sınırlı penetrasyon derinliği içerisinde etkili doku uzaklaştırılması ve hemostaz elde edilmesine olanak tanımaktadır. CO_2 lazer, lazer sistemleri arasında en yüksek absorbsiyon düzeylerinden birine sahip olmasına rağmen cihazın nispeten büyük boyutlu ve maliyetli olması önemli dezavantajlarındandır. Ayrıca, sert dokular üzerinde oluşturduğu destrüktif etkiler de kullanımını sınırlayan faktörler arasında yer almaktadır (Fujiyama ve ark., 2008; Verma ve ark., 2012)

3.3. Nd:YAG Lazerler

Nd:YAG lazer, 1064 nm dalga boyunda ışık üreten ve serbest çalışan darbeli dalga modunda çalışan bir lazer sistemidir. Er:YAG lazerden farklı olarak su tarafından absorpsiyonu oldukça düşüktür. Bu nedenle lazer enerjisi çevre biyolojik dokulara saçılabilmekte ve daha derin dokulara ulaşabilmektedir (Aoki,

Sasaki, Watanabe, & Ishikawa, 2004). Kök kanal irrigasyonunda kullanılabilir (Korkut, Torlak, Gezgin, Özer, & Şener, 2018; Moon ve ark., 2012). Dalga boyuna bağlı özellikleri nedeniyle sert doku kesimi ve uzaklaştırılması açısından Er lazer kadar etkili değildir. Bu nedenle klinik uygulamalarda çevre dokuların korunması amacıyla lazerin çıkış gücünün uygun şekilde ayarlanması ve ışınlama süresinin dikkatle kontrol edilmesi gerekmektedir (Huang ve ark., 2023).

Nd lazer, diş hekimliğinde 1970 yılından itibaren kullanılmaktadır. Lazerin aktif ortamını, bazı moleküllerinin neodimyum atomları ile yer değiştirdiği itriyum-alüminyum-garnet kristali oluşturmaktadır. Nd lazerin 1064 nm dalga boyu melanin ve hemoglobin tarafından yüksek oranda absorbe edildiğinden, yumuşak dokularda hemostatik etki göstermektedir (C. Fornaini ve ark., 2007). Hem Nd hem de diyot lazerlerde lazer ışınının dokuya iletilmesi optik fiberler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (Martelli, 2000). Cerrahi kullanım alanlarının yanı sıra, periodontal hastalıkların kontrolünde cerrahi olmayan sulküler debridman amacıyla Nd lazer kullanımını araştıran çalışmalar da gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, Nd lazerin Lazer Destekli Yeni Ataşman Prosedürü (Laser-Assisted New Attachment Procedure, LANAP) kapsamında kullanımına yönelik çalışmalar bulunmaktadır (Aoki ve ark., 2008; C Fornaini ve ark., 2007; Slot, Kranendonk, Paraskevas, & Van der Weijden, 2009).

3.4. Er:YAG Lazerler

Erbiyum lazerler, ışınlarının su tarafından yüksek düzeyde absorbe edilmesi nedeniyle dental sert dokuların hazırlanmasında diş hekimliğinde kullanılmaya başlanmıştır. Doku içerisindeki suyun lazer enerjisini absorbe etmesi sonucunda ani buharlaşma meydana gelmekte ve oluşan mikro-patlama etkisi, sert dokudan küçük partiküllerin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır (Apel, Meister, Schmitt, Gräber, & Gutknecht, 2002). Erbiyum lazerlerin entegre soğutma sistemine sahip olması, çevre dokularda oluşabilecek ısı miktarının düşük düzeyde kalmasına katkıda bulunmaktadır (Theodoro, Marcantonio, Wainwright, & Garcia, 2021) Erbiyum lazerler içerisinde yer alan Er:YAG lazer, 2940 nm dalga boyunda çalışmakta ve CO_2 ile Nd lazerlere kıyasla su tarafından daha yüksek oranda absorbe edilmektedir (Yamakawa ve ark., 2018). Dalga boyunun suyun absorbsiyon tepe noktasıyla büyük ölçüde örtüşmesi ve hidroksiapatit tarafından da absorbe edilebilmesi nedeniyle Er lazer; kök kanal tedavisi ve pulpotomi gibi uygulamalarda ablasyon ve sert doku uzaklaştırılması açısından etkili bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (Bader & Krejci, 2006; Kokuzawa ve ark., 2012; Wang, Chen, Zhang, Ge, & Wang, 2022). Bununla birlikte, dental yumuşak dokuların da yüksek oranda su içermesi nedeniyle erbiyum lazerler yalnızca sert doku uygulamalarıyla sınırlı kalmayıp, yumuşak dokuların ablasyonu amacıyla da kullanılabilmektedir (Ishikawa, Aoki, & Takasaki, 2008).

3.5. Er, Cr:YSGG Lazerler

Er,Cr: YSGG lazerler 2780 nm dalga boyunda çalışmakta olup bu dalga boyu suyun absorbsiyon tepe noktasına oldukça yakındır. Erbiyum grubu lazerler içerisinde yer almaları nedeniyle, endodontik tedavilerdeki kullanım alanları ve

sınırlılıkları Er lazerlere büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Bunun yanı sıra, Er,Cr lazerin su spreyi eşliğinde dental dokulara uygulanmasının çevre dokularda sıcaklık artışını oldukça düşük düzeyde tuttuğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Su spreyi, ısı oluşumuna neden olabilecek sürtünme kaynağının tamamen ortadan kaldırılmasını sağlarken, aynı zamanda lazerin kesim etkinliğinin de artmasına katkıda bulunmaktadır (Fattah, Kazemi, Fekrazad, Assadian, & Kalhori, 2013).

4. ENDODONTİDE LAZERLERİN KLİNİK UYGULAMALARI

Endodontik ve periapikal hastalıkların oluşumunda temel etiyolojik faktörlerden biri, kök kanal sisteminde yerleşen mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyondur. Bu enfeksiyonun kontrol altına alınması ve periapikal dokuların iyileşmesinin sağlanması amacıyla kök kanal tedavisi uygulanmaktadır. Tedavinin başarısı; kök kanal sisteminin uygun şekilde şekillendirilmesi, mikrobiyal yükün etkin bir biçimde azaltılması ve kanal boşluğunun sızdırmaz şekilde doldurulmasıyla yakından ilişkilidir. Bu aşamaların bir bütün olarak gerçekleştirilmesi, kanal sisteminin yeniden enfekte olma riskinin azaltılmasına ve tedavinin uzun dönem başarısına katkı sağlamaktadır (Huang ve ark., 2023).

4.1. Tanı ve Pulpa Vitalitesinin Değerlendirilmesi

Kök kanal tedavisi öncesinde pulpal durumun belirlenmesi amacıyla anamnez, klinik muayene ve çeşitli tanısal testlerden yararlanılmaktadır. Termal ve elektriksel pulpa testleri pulpanın duyusal yanıtı hakkında bilgi sağlarken, gerçek pulpa vitalitesinin değerlendirilmesi doku kanlanmasının belirlenmesine dayanır. Bu nedenle, pulpal kan akımını doğrudan değerlendiren yöntemler gerçek anlamda vitalite testleri olarak kabul edilmektedir (Hargreaves & Cohen, 2005; Ingle, Bakland, & Baumgartner, 2008) Termal ve elektriksel pulpa testleri, pulpanın sinirsel yanıtını değerlendirerek pulpal durum hakkında dolaylı bilgi sağlamaktadır. Ancak sinir liflerinin uyarılması, pulpa vitalitesinin doğrudan göstergesi değildir. Gerçek pulpa vitalitesinin değerlendirilmesinde temel belirleyici, innervasyondan ziyade, pulpal vasküler kanlanmadır (Fratkin, Kenny, & Johnston, 1999; Ingle ve ark., 2008).

Laser Doppler Flowmetry (LDF), pulpal kan dolaşımının non-invaziv olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan ve diş pulpasının vital durumunun belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir (Gazelius, Olgart, & Edwall, 1988; Gazelius, Olgart, Edwall, & Edwall, 1986; Olgart, Gazelius, & Lindh-Strömberg, 1988). LDF, pulpa vitalitesinin değerlendirilmesinde nöral yanıtlardan ziyade pulpal kan damarları içerisindeki kan hücrelerinin hareketine dayanmaktadır. Uygulama sırasında test edilecek pulpa dokusuna lazer ışığı gönderilmekte ve hareketli kan hücrelerinden geri saçılan ışıkta meydana gelen Doppler frekans değişikliği analiz edilmektedir. Statik dokulardan geri yansıyan ışığın frekansı değişmezken, kan hücrelerinin hareketi sonucunda oluşan frekans değişimi pulpal kan akımının belirlenmesini sağlamaktadır. Elde edilen geri saçılmış ışık sinyali işlenerek pulpal dolaşım hakkında bilgi veren bir çıktı oluşturulmaktadır.

İncelenen dokuya lazer ışığının iletilmesi ve geri saçılan ışığın cihaza aktarılması fiberoptik bir prob aracılığıyla sağlanmaktadır. Probun fiberlerinin yerleşim şekli, elde edilen LDF sinyalini etkileyebilmektedir (Gush, King, & Jayson, 1984; Hirata, Nagasaka, & Noda, 1988; Johansson ve ark., 1991; Tamura, 1988)

4.2. Vital Pulpa Tedavileri

Pulpa vitalitesinin korunması, endodontik tedavi sırasında temel hedeflerden biridir. Kök kanal tedavisinin aksine, pulpa kuafajı ve pulpotomi gibi vital pulpa tedavileri; daha az invaziv olmaları ve çürüğe bağlı pulpa açılmalarında daha yüksek başarı oranı sunmaları nedeniyle tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (Cushley ve ark., 2021) Pulpa kuafajı, iyileştirici ajanların patolojik olarak açığa çıkmış pulpa üzerine doğrudan veya dolaylı olarak uygulanmasını amaçlayan bir tedavidir. Bunun yanı sıra pulpotomi, pulpanın koronal bölümündeki enfekte dokunun uzaklaştırılmasını ve sağlıklı radiküler pulpanın korunmasını içerir (Smaïl-Faugeron ve ark., 2018)

Lazerlerin pulpa tedavilerinde kullanılması, dokuyu buharlaştırma ve küçük kan damarlarını koagüle ederek kapatma özellikleri sayesinde kanamasız bir çalışma alanı oluşturulmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca uygulama bölgesindeki yara yüzeyinin sterilizasyonuna katkı sağlamaktadır (Kimura, Wilder-Smith, & Matsumoto, 2000). Melcer ve ark., köpeklerde CO_2 lazer kullanarak açığa çıkmış pulpa dokularında hemostaz sağlamaya yönelik ilk lazer uygulamasını bildirmiştir (Melcer, Chaumette, & Melcer, 1987). İlk lazer pulpotomisi Shoji ve ark. tarafından köpeklerde CO_2 lazer kullanılarak gerçekleştirilmiş (Shoji, Nakamura, & Horiuchi, 1985). Lazer ışınlamasının kullanılması, fibröz matriks ve dentin köprüsü oluşumunu hızlandırabilmektedir. Ayrıca lazer ışınlamasının, açığa çıkmış dental pulpa dokularında lektin ve kollajen ekspresyonunu artırarak pulpal yara iyileşmesini destekleyebileceği bildirilmiştir (Utsunomiya, 1998). Düşük güçlü bir lazerin, sıçan modellerinde pulpa kuafajı uygulanan dişlerde dentin rejenerasyonu için büyüme faktörü kompleksini aktive edebildiği gösterilmiştir (Arany ve ark., 2014). Düşük seviyeli lazerler inflamasyonu ve iyileşme sürecini modüle edebilirken, yüksek seviyeli lazerler sıcaklık artışı yoluyla pulpal iyileşmeyi destekleyebilmektedir (Javed ve ark., 2017) Ayrıca pulpotomiye yardımcı alternatif bir tedavi olarak düşük seviyeli lazer tedavisinin de araştırmalarda olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Fernandes ve ark., 2015).

4.2.1. Pulpa Kuafajında Lazer Kullanımı

Pulpa kuafajında lazer uygulamalarına yönelik klinik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Yazdanfar ve ark. yaptığı pilot bir çalışmada, 808 nm diyot lazerin hemostaz ve dekontaminasyon amacıyla kullanıldığı lazer destekli uygulamanın, çürük kaynaklı pulpa açılmalarında pulpa kuafajı tedavisinin sonuçlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir (Yazdanfar, Gutknecht, & Franzen, 2015). Benzer şekilde Yazdanfar ve ark., 808 nm diyot lazeri rezin modifiye trikalsiyum silikat materyali (TheraCal LC) ile birlikte kullanmıştır. Lazer ve

TheraCal kombinasyonunun uygulandığı grupta, yalnızca TheraCal kullanılan gruba kıyasla daha kalın dentin birikimi ve soğuk uyaranlara karşı daha düşük hassasiyet gözlenmiştir (Yazdanfar, Barekatain, & Zare Jahromi, 2020). Açığa çıkmış pulpa dokusunun tedavisinde kalsiyum hidroksit patı, rezin esaslı trikalsiyum silikat materyali, Er,Cr lazer ve Gr lazer tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmıştır. Altı aylık takip sonuçları, direkt pulpa kuafajında lazer ışınlamasının pulpa kuafajı materyalleriyle birlikte kullanılmasının yararlı olabileceğini göstermiştir (Cengiz & Yilmaz, 2016). Javed ve ark. yaptığı bir sistematik derlemede, çalışmaların %80'inde yardımcı lazer tedavisinin tek başına uygulanan konvansiyonel tedaviye kıyasla pulpa vitalitesinin korunmasında avantaj sağladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, tedavi sonuçlarının pulpal kanama durumu, pulpa açılmasına neden olan etken ve komşu dokulardaki kontaminasyon gibi ek faktörlerden etkilenebildiği belirtilmiştir (Javed ve ark., 2017). Hayvan çalışmalarında, düşük seviyeli 980 nm lazer ile gerçekleştirilen direkt pulpa kuafajının hafif inflamasyon, düzenli odontoblast dizilimi, daha kalın predentin oluşumu ve periapikal fibrozis ile ilişkili olduğu; dolayısıyla lazer uygulamasının pulpal iyileşmeyi destekleyebileceği bildirilmiştir (Alsofi, Khalil, Binmadi, Al-Habib, & Alharbi, 2022). Bununla birlikte, lazerlerin dokular üzerindeki etkilerine ilişkin farklı görüşler de bulunmaktadır. Suzuki ve ark., CO_2 lazer ışınlamasının açığa çıkmış pulpa çevresinde ısıyla denatüre olmuş doku oluşturarak dentin köprüsü oluşumunu engelleyebileceğini bildirmiştir. Isıya bağlı doku denatürasyonunun lazer yoğunluğu arttıkça belirginleştiği belirtilmiş ve bu nedenle kullanılan dalga boyu ile ışınlama frekansının dikkatle seçilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Suzuki ve ark., 2019). Genel olarak lazerler, pulpa vitalitesinin korunmasında potansiyel bir yardımcı tedavi yöntemi olarak değerlendirilebilir; ancak uygun lazer cihazlarının ve dalga boylarının belirlenmesine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

4.2.2. Pulpatomide Lazer Kullanımı

Konvansiyonel pulpotomi prosedüründe, enfekte veya dejenerasyona uğramış koronal pulpa dokusu genellikle düşük devirli rond frez yardımıyla uzaklaştırılmakta ve kalan doku artıkları ekskavatör ile temizlenmektedir. Pulpa odasının irrigasyonu ve kurutulmasının ardından hemostazın sağlanması amacıyla ferrik sülfat, formokrezol veya benzeri koagülatif ajanlarla nemlendirilmiş pamuk peletler kullanılabilmektedir (Gupta, Rana, Srivastava, & Chandna, 2015). Hemostaz sağlandıktan sonra lazerler, pulpa dokusunun kanal girişleri seviyesine kadar ablasyonu ile koagülasyonun desteklenmesi ve pulpal iyileşmenin teşvik edilmesi amacıyla pulpotomi prosedürüne dahil edilebilmektedir (Ansari, Safi Aghdam, Taheri, & Ghazizadeh Ahsaie, 2018; Gupta ve ark., 2015). Özellikle süt dişlerinde gerçekleştirilen pulpotomi tedavilerinde lazer uygulamalarının klinik başarı üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmiştir. Pediatrik hastalarda kooperasyonun sınırlı olabilmesi ve davranış yönlendirmesinde karşılaşılan güçlükler göz önüne alındığında, lazer sistemlerinin düşük çalışma sesi ve mekanik enstrümanların dişle temasını azaltması önemli avantajlar sunmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle

lazerler, çocuk diş hekimliğinde konvansiyonel yöntemlere alternatif bir yaklaşım olarak ilgi görmektedir (Olivi, Genovese, & Caprioglio, 2009). Derin çürüklü süt molarlarında Er:YAG lazer ile gerçekleştirilen pulpotominin, konvansiyonel yönteme kıyasla hemostaz ve toplam işlem süresini kısalttığı, ayrıca uzun dönem takiplerde daha başarılı klinik sonuçlar sağladığı bildirilmiştir (Wang ve ark., 2022). Süt dişi pulpotomilerinde diyot lazerler alternatif bir yaklaşım olarak değerlendirilmiştir. Ebrahimi ve ark. yaptığı randomize bir çalışmada, MTA ile tek başına veya düşük güçlü diyot lazerle birlikte %100 klinik başarı elde edilirken, yüksek güçlü diyot lazer-MTA grubunda başarı oranı %87,5 olarak bildirilmiştir (Ebrahimi, Changiz, Makarem, & Ahrari, 2022). Alamoudi ve ark. yaptığı başka bir çalışmada süt dişi pulpotomilerinde düşük seviyeli lazer tedavisi ile formokrezol karşılaştırılmış ve düşük seviyeli lazer uygulamasının sınırlı düzeyde de olsa bazı avantajlar sağlayabileceği bildirilmiştir (Alamoudi ve ark., 2020). Lazer destekli pulpotomi uygulamaları yalnızca süt dişleriyle sınırlı kalmamış, immatür dâimi dişlerde de değerlendirilmiştir. İmmatür daimi molarlarda Er,Cr:YSGG lazer ile MTA'nın birlikte kullanıldığı Tozar ve Almaz'ın yaptığı klinik ve in vivo bir çalışmada, kombine tedavinin başarı oranının yalnızca MTA uygulanan gruba kıyasla bir miktar daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tozar & Almaz, 2020). Mevcut klinik bulgular, lazerlerin özellikle süt dişi pulpotomilerinde hasta uyumu ve klinik sonuçlar açısından konvansiyonel yöntemlere alternatif olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, ideal lazer sistemi ve uygulama parametrelerinin belirlenmesi için daha geniş örneklemli ve uzun dönem takipli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.3. Endodontik Tedavide Ağrı Yönetiminde Lazer Kullanımı

Ağrı, endodontik tedavi gören hastalarda konfor ve yaşam kalitesini doğrudan etkileyen önemli klinik sorunlardan biridir (Genc Sen & Kaya, 2019). İrreversibl pulpitis, apikal periodontitis ve akut apikal apse dental ağrının başlıca endodontik nedenleri arasında yer alır (Cope, Francis, Wood, Thompson, & Chestnutt, 2024; Shirvani, Shamszadeh, Eghbal, Marvasti, & Asgary, 2017). Van Nieuwenhuysen ve ark. yaptığı bir çalışmada preoperatif ve persistan ağrının tedavi başarısıyla ilişkili önemli faktörler olduğu bildirilmiştir (Van Nieuwenhuysen, D'Hoore, & Leprince, 2023). Endodontik tedavi sonrası ağrı insidansının %40'a kadar ulaşabildiği ve bu nedenle postoperatif ağrı kontrolünün tedavinin önemli hedeflerinden biri olduğu belirtilmektedir (Ismail, Obeid, & Hassanien, 2023; Pak & White, 2011). Endodontik kaynaklı ağrı; pulpal veya periapikal dokuları etkileyen mekanik, kimyasal ve mikrobiyal faktörlerle ilişkilidir (Seltzer & Naidorf, 1985). Preparasyon sırasında periradiküler dokulara ulaşan dentin debrisleri, kanal içi medikamentler ve mikroorganizmalar inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir (Comparin ve ark., 2017). Konvansiyonel kemomekanik preparasyon mikrobiyal yükü önemli ölçüde azaltmasına rağmen, dentin tübüllerine penetre olan ve kök kanal sisteminde persiste edebilen mikroorganizmaların tamamen eliminasyonu her zaman mümkün olmayabilir (De Meyer, Meire, Coenye, & De Moor, 2017; Peters, Wesselink, Buijs, & Van Winkelhoff, 2001; Siqueira Jr, 2001). Lazerlerin dentinin daha derin tabakalarına

ulaşabilme özelliği, konvansiyonel dezenfeksiyon yöntemlerine yardımcı bir yaklaşım olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Schoop ve ark., 2004). Lazer uygulamalarının analjezik etkisinin; substans P, histamin, dopamin ve prostaglandinler gibi ağrıyla ilişkili mediyatörlerin azaltılması ve beta-endorfinler ile antiinflamatuvar mediyatörlerin artışıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (He ve ark., 2013; Pires ve ark., 2011). Ayrıca deneysel çalışmalar, lazer ışınlamasının nöral aktivite ve iletimi baskılayabildiğini, hızlı aksonal transportu etkileyebildiğini ve nosiseptif sinyalleri azaltabildiğini göstermektedir (Chow & Armati, 2016). Bu özellikleri nedeniyle konvansiyonel lazer uygulamaları, fotobiyomodülasyon (PBM) ve antimikrobiyal fotodinamik tedavi (aPDT), endodontik ağrının kontrolünde araştırılan lazer temelli yaklaşımlar arasında yer almaktadır (Anagnostaki, Mylona, Parker, Lynch, & Grootveld, 2020). Semptomatik apikal periodontitisli dişlerde gerçekleştirilen Yoo ve ark. tarafından yapılan bir klinik çalışmada, kök kanal içerisine uygulanan 1440 nm Nd lazerin postoperatif ağrı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Deney grubunda 300 μm fiber uç apikal 3 mm seviyesinde konumlandırılarak 10 saniye ışınlama uygulanmış; lazer grubunda ağrı düzeyinin yanı sıra substans P, kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) ve matriks metalloproteinaz düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (Yoo ve ark., 2014). Genç Sen ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada kök kanal dezenfeksiyonu amacıyla 940 nm diyot lazer, 200 μm fiber uç ile çalışma boyunda 1 W güç ve 2 mm/sn hızda uygulanmış; lazer grubunda plaseboya kıyasla postoperatif ağrı ve analjezik kullanımında sınırlı bir azalma saptanmıştır (Genc Sen & Kaya, 2019).

Fotobiyomodülasyon, düşük doz ışık enerjisinden yararlanarak ağrı ve inflamasyonu azaltmayı amaçlayan noninvaziv bir tedavi yaklaşımıdır ve lazerler, geniş bant ışık kaynakları veya LED sistemleriyle uygulanabilmektedir (Khan & Arany, 2015; Oliveira, Freitas, de Sousa, Giorgi, & Chacur, 2020). Lopes ve ark., irreversibl pulpitisli mandibular molarlarda endodontik tedavinin hemen ardından kök apeksine karşılık gelen gingival bölgeye 808 nm indiyum-galyum-alüminyum lazer ile fotobiyomodülasyon uygulamış ve postoperatif ağrı prevalansının anlamlı şekilde azaldığını bildirmiştir (Lopes ve ark., 2019). Arslan ve ar. Tarafından yapılan apikal periodontitisli hastalarda gerçekleştirilen plasebo kontrollü başka bir çalışmada da düşük seviyeli lazer tedavisinin postoperatif ağrının azaltılmasında yararlı olabileceği gösterilmiştir (H. Arslan, 2018). Antimikrobiyal fotodinamik tedavi (aPDT), uygun dalga boyundaki ışık kaynağının bir fotosensitizer ile etkileşimi sonucunda antimikrobiyal etki oluşturmasına dayanmaktadır (Abdelkarim-Elafifi, Parada-Avendaño, & Arnabat-Dominguez, 2021) Bununla birlikte, lazerlerin postoperatif ağrı üzerindeki klinik etkinliği; kullanılan lazer sistemi ve parametrelerinin yanı sıra ağrının multifaktöriyel yapısı ve bireysel ağrı algısındaki farklılıklardan etkilenmektedir. İrreversibl pulpitisli ve nekrotik pulpalı dişlerde Nd:YAG ve diyot lazerlerin konvansiyonel endodontik tedaviye ek olarak değerlendirildiği bir çalışmada, lazer uygulamasının VAS ile ölçülen ağrı düzeylerinde anlamlı bir iyileşme veya kötüleşmeye neden olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca araştırmacılar,

kontaminasyonun etkin şekilde giderilmesi ve kök kanal sisteminin sızdırmaz biçimde obture edilmesi durumunda, iyileşme sürecinde konağın immün yanıtının temel rol oynadığını belirtmişlerdir (Tunc, Yildirim, & Alacam, 2021). Dolayısıyla mevcut bulgular lazer temelli yöntemlerin endodontik ağrı kontrolünde potansiyel bir yardımcı yaklaşım olduğunu düşündürmekle birlikte, klinik etkinliklerinin kesin olarak ortaya konabilmesi için standartlaştırılmış uygulama parametreleriyle gerçekleştirilen ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.4. Dentin Hassasiyetinde Lazer Kullanımı

Dentin hassasiyeti, açık dentin tübüllerinin termal, kimyasal veya taktil uyaranlara maruz kalması sonucunda ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmaktadır (Biagi, Cossellu, Sarcina, Pizzamiglio, & Farronato, 2016). Hidrodinamik mekanizmaya göre bu uyaranlar, dentin tübüllerindeki sıvı hareketini tetikleyerek A-δ sinir liflerinin aktivasyonuna ve karakteristik olarak keskin, kısa süreli ve iyi lokalize edilen ağrının oluşmasına neden olmaktadır. Atrizyon, abrazyon, erozyon, abfraksiyon ve gingival çekilme dentin hassasiyetinin başlıca etiyolojik faktörleri arasında yer almaktadır (Asnaashari & Moeini, 2013). Ayrıca çürük nedeniyle sert doku bütünlüğünün bozulması ve dentinin termal, kimyasal veya mekanik uyaranlara maruz kalması pulpal inflamasyon ve hassasiyet gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Longridge & Youngson, 2022). Konvansiyonel dentin hassasiyeti tedavileri, florür içeren topikal desensitize edici ajanlar başta olmak üzere, dentin tübüllerinin tıkanmasını sağlamayı veya sinir iletimini baskılamayı amaçlamaktadır; bu yaklaşımların yetersiz kaldığı şiddetli olgularda ise kök kanal tedavisi son seçenek olarak değerlendirilebilmektedir (Biagi ve ark., 2016; Longridge & Youngson, 2022; Trushkowsky & Oquendo, 2011). Lazer uygulamalarının ise dentin yüzeyinde oluşturduğu fiziksel değişikliklerle tübüllerin tıkanmasını sağlayabileceği veya protein koagülasyonu aracılığıyla hassasiyeti azaltabileceği bildirilmiştir (Asnaashari & Moeini, 2013). Bu nedenle lazerler, tek başına veya geleneksel desensitize edici tedavilerle birlikte uygulanabilen noninvaziv bir yaklaşım olarak araştırılmaktadır.

Dentin hassasiyetinde lazerlerin etkinliğini konvansiyonel desensitize edici ajanlarla karşılaştıran çeşitli klinik çalışmalar bulunmaktadır. Sgreccia ve ark., servikal dentin hassasiyetinde potasyum oksalat jel ile 808 nm GaAlAs lazeri karşılaştırmış; potasyum oksalatın daha hızlı semptomatik rahatlama sağlamasına karşın tedavi sonunda her iki yöntemin benzer sonuçlar gösterdiğini bildirmiştir (Sgreccia, Barbosa, Damé-Teixeira, & Garcia, 2020). Başka bir çalışmada Nd:YAG lazer ile kazein fosfopeptid içeren bir vernik karşılaştırılmış ve her iki yöntemin de dentin hassasiyetini belirgin şekilde azalttığı, ancak aralarında anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (Bou Chebel, Zogheib, Baba, & Corbani, 2018).

Farklı lazer sistemlerinin klinik etkinlikleri de karşılaştırılmıştır. Er,Cr:YSGG (2780 nm) ve diyot lazerin (940 nm) dentin hassasiyeti üzerindeki etkinliğinin karşılaştırıldığı Pourshahidi ve ark. yaptığı bir çalışmada, bir aylık takip sonunda Er,Cr lazerin daha etkili olduğu bildirilmiştir (Pourshahidi, Ebrahimi, Mansourian, Mousavi, & Kharazifard, 2019). Lazer uygulamalarında etkinliğin

yanı sıra pulpal güvenlik de önem taşımaktadır. Er:YAG lazerin dentin tübüllerinin tıkanmasını sağlarken pulpal değişiklikleri sınırladığı, Nd:YAP lazerin ise düşük sıcaklık artışıyla tübül çapını azalttığı bildirilmiştir (Fornaini ve ark., 2020; Zhuang ve ark., 2021). Bununla birlikte, lazerlerin dentin hassasiyetindeki üstünlüğüne ilişkin kanıtlar henüz kesin değildir. Mahdian ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde lazer tedavisinin güvenli olduğu belirtilmekle birlikte, ağrı şiddetinin azaltılmasındaki etkinliğini destekleyen kanıtların sınırlı olduğu sonucuna varılmıştır (Mahdian, Behboodi, Ogata, & Natto, 2021). Bu nedenle lazerlerin dentin hassasiyetindeki klinik etkinliğinin daha net ortaya konabilmesi için plasebo etkisini de dikkate alan, çift kör ve iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

4.5. Kök Kanal Tedavisinde Lazer Kullanımı

4.5.1. Kök Kanal Şekillendirilmesi

Kök kanal şekillendirmesi genellikle el veya döner enstrümanlarla gerçekleştirilmekte olup işlem sırasında oluşan smear tabakasının ve içerdiği mikroorganizmaların uzaklaştırılması tedavi başarısı açısından önem taşımaktadır (Violich & Chandler, 2010). Lazer ışınlaması, dental sert dokulardaki suyun buharlaşması ve çevre dokunun ablasyonu yoluyla smear tabakasının uzaklaştırılmasına ve dentin tübüllerinin açılmasına katkı sağlayabilmektedir (Huang ve ark., 2023). Er:YAG lazerin dental sert dokularda ablasyon oluşturabildiği, dentin tübüllerini açarak smear tabakasının uzaklaştırılmasını desteklediği Kokuzawa ve ark. tarafından bildirilmiştir (Kokuzawa ve ark., 2012). Ayrıca Nd:YAG lazerin NiTi döner enstrümanlarla birlikte kullanıldığı kök kanal preparasyonunda, konvansiyonel K-tipi eğe ve step-back tekniğine kıyasla kanal duvarlarında daha etkin temizlik sağlandığı Samiei ve ark. tarafından gösterilmiştir (Samiei ve ark., 2014).

4.5.2. Kök Kanal İrrigasyonu

Kök kanal sisteminin kompleks anatomisi nedeniyle mekanik preparasyon tek başına yeterli dezenfeksiyon sağlayamamakta ve irrigasyon, enfeksiyon kontrolünün temel bileşenlerinden birini oluşturmaktadır (Christos Boutsioukis & Arias-Moliz, 2022; Gulabivala, Patel, Evans, & Ng, 2005). Geleneksel şırınga-iğne irrigasyonu, kolay uygulanabilir ve ekonomik olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmasına rağmen düzensiz anatomik bölgelere sınırlı penetrasyon gibi dezavantajlara sahiptir (Christos Boutsioukis & Arias-Moliz, 2022; C Boutsioukis, Lambrianidis, Kastrinakis, & Bekiaroglou, 2007; Robberecht, Delattre, & Meire, 2023b). Bu sınırlılıkları aşmak amacıyla sonik, ultrasonik ve lazerle aktive irrigasyon yöntemleri geliştirilmiştir (Galler ve ark., 2019). Lazerle aktive irrigasyon (LAI), irrigasyon solüsyonu içerisinde kavitasyon kabarcıkları oluşturarak hızlı sıvı hareketleri meydana getirmekte; böylece kanal duvarlarına tutunan debris ve biyofilmin uzaklaştırılmasını desteklemektedir (de Groot ve ark., 2009; Swimberghe ve ark., 2022). LAI'nin geliştirilmiş yöntemlerinden biri olan foton kaynaklı fotoakustik akım (PIPS), düşük enerji ve kısa atım süreleriyle çalışırken, ucun kanalın koronal bölümünde konumlandırılması termal hasar

riskinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Swimberghe ve ark., 2022; Wen ve ark., 2021). PIPS'in etkinliğini artırmak amacıyla geliştirilen "şok dalgasıyla güçlendirilmiş fotoakustik akım" (SWEEPS) tekniğinde ise ardışık lazer atımlarıyla oluşturulan kavitasyon kabarcıklarının etkileşimi güçlü şok dalgaları meydana getirerek kanal duvarlarındaki debrislerin uzaklaştırılmasını desteklemektedir (Lukač & Jezeršek, 2018; Yang, Liu, Zhu, & Peng, 2020). 2940 nm Er:YAG lazer kullanılan PIPS ve SWEEPS tekniklerinin değerlendirildiği Lukač ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, özellikle istmus gibi kompleks anatomik bölgelerde SWEEPS'in ultrasonik aktivasyon ve PIPS'e göre daha az rezidüel debris bıraktığı bildirilmiştir (Lukač & Jezeršek, 2018). LAI'nin biyofilm ve kalsiyum hidroksitin uzaklaştırılmasında geleneksel şırınga-iğne irrigasyonundan daha etkili olabileceği de gösterilmiştir (Cîmpean ve ark., 2022; Nagahashi ve ark., 2022; Robberecht, Delattre, & Meire, 2023a; Shi, Wu, Yang, & Wan, 2022). Bununla birlikte, LAI ile ultrasonik aktivasyonun etkinliğine ilişkin sonuçlar farklılık göstermektedir. 2940 nm Er:YAG lazer ile gerçekleştirilen LAI'nin biyofilm benzeri materyalin uzaklaştırılmasında ultrasonik irrigasyondan daha etkili olduğu bildirilirken, Nd:YAP lazer ile gerçekleştirilen LAI'nin pasif ultrasonik irrigasyona göre koronal ve orta üçlülerde daha düşük antibakteriyel etkinlik gösterdiği; apikal üçlüde ise yöntemler arasında benzer sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (Liu, Li, Yue, & Zou, 2022). Ayrıca hiçbir yardımcı irrigasyon yönteminin kök kanal sistemindeki biyofilm bileşenlerini tamamen uzaklaştıramadığı Tanaka ve ark. tarafından bildirilmiştir (Tanaka ve ark., 2021). LAI'nin önemli sınırlılıklarından biri apikal ekstrüzyon riskidir. Debris, irrigasyon solüsyonu, mikroorganizmalar ve yan ürünlerinin periapikal dokulara taşınması postoperatif inflamasyon ve ağrıya yol açabilmektedir (D. Arslan & Kustarci, 2018). Er:YAG ve Nd:YAP lazerle aktive irrigasyonun bazı çalışmalarda geleneksel iğne irrigasyonuna göre daha fazla apikal debris ekstrüzyonuna neden olduğu bildirilmiştir (D. Arslan & Kustarci, 2018; Doğanay Yıldız, Dinçer, & Fidan, 2020).

5. Gelecek Perspektifleri

Endodontide lazer sistemlerinin kullanım alanları giderek çeşitlenmekte ve henüz rutin klinik uygulamaya girmemiş yeni yaklaşımlar araştırılmaktadır.

5.1. Kırık Aletlerin Uzaklaştırılması

Apikal bölgede sıkışmış kırık kanal aletlerinin lazerle uzaklaştırılmasında, metal aletin doğrudan eritilmesi veya çevresindeki dentin dokusunun ablasyonu ile bypass yolu oluşturulması olmak üzere iki yaklaşım bulunmaktadır. Doğrudan metal ablasyonu yüksek enerji gerektirdiğinden termal hasar riski taşırken, çevre dentinin uzaklaştırılması özellikle eğri veya ince köklerde perforasyon riskini artırabilmektedir. İn vitro bir çalışmada, pulsed Nd lazer ile bypass oluşturulmasının, hava ve su spreyi gibi sıcaklık kontrolü sağlayan önlemlerle birlikte kırık aletlerin uzaklaştırılmasında kullanılabileceği bildirilmiştir (YU ve ark., 2000). Bununla birlikte, bu alandaki çalışmalar sınırlıdır ve yöntemin klinik uygulanabilirliğinin belirlenmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.2. Fiber Postların uzaklaştırılması

Retreatment olgularında cam fiber postların dentine güçlü bağlantısı ve dentinle benzer görünümü, postların sağlam diş dokusu korunarak çıkarılmasını güçleştirebilir (Ávila Galhano, Felipe Valandro, Marques de Melo, Scotti, & Antonio Bottino, 2005; Deeb, Grzech-Leśniak, Weaver, Matys, & Bencharit, 2019). Mekanik yöntemlerde görülebilen diş dokusu kaybı ile ultrasonik uygulamalarda oluşabilecek ısı ve mikroçatlaklar, lazerlerin bu amaçla alternatif bir yöntem olarak araştırılmasına neden olmuştur. SWEEPS modunda uygulanan Er:YAG lazerin fiber postların uzaklaştırılmasında ultrasonik yönteme göre daha hızlı olduğu ve daha az sıcaklık artışı ile mikroçatlak oluşturduğu bildirilmiştir (Deeb ve ark., 2019). Er,Cr:YSGG lazer kullanımının da cam fiber postların uzaklaştırılmasını kolaylaştırırken daha fazla diş dokusunun korunmasına katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (Cho ve ark., 2022). Bununla birlikte, lazerle fiber post uzaklaştırılmasına ilişkin çalışmaların sınırlı olması nedeniyle klinik kullanımını destekleyecek daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

6. Sonuç

Lazer teknolojileri, sahip oldukları farklı dalga boyları ve doku etkileşim özellikleri sayesinde endodontide geniş bir kullanım alanına ulaşmıştır. Günümüzde lazerler; pulpa vitalitesinin değerlendirilmesi, vital pulpa tedavileri, kök kanal sisteminin dezenfeksiyonu ve irrigasyonun aktivasyonu, postoperatif ağrı ve dentin hassasiyetinin azaltılması ile retreatment işlemlerinin desteklenmesi gibi çeşitli uygulamalarda konvansiyonel yöntemlere yardımcı olarak kullanılabilmektedir. Özellikle kompleks kök kanal anatomisine sahip olgularda, irrigasyon solüsyonlarının ulaşmasının güç olduğu alanlarda etkinliğin artırılması ve biyofilm ile debrislerin uzaklaştırılmasının desteklenmesi açısından lazerlerin endodontik tedaviye katkı sağlamaktadır.

Bununla birlikte, lazer uygulamalarından elde edilen klinik sonuçlar kullanılan lazer sistemine, dalga boyuna, enerji parametrelerine ve hedef dokunun özelliklerine bağlı olarak değişmektedir (Moshonov, Stabholz, Leopold, Rosenberg, & Stabholz, 2001; Sadony & Moharam, 2024) Uygun olmayan parametrelerin termal hasar ve apikal ekstrüzyon gibi istenmeyen etkilere yol açabilmesi, klinik kullanımda doğru cihaz ve uygulama protokolünün seçilmesini önemli hâle getirmektedir. Ayrıca bazı endikasyonlarda lazerlerin konvansiyonel yöntemlere üstünlüğünü destekleyen kanıtların henüz yeterli olmaması, bu sistemlerin mevcut endodontik tedavi protokollerinin yerine geçmesinden çok onları tamamlayan yardımcı yöntemler olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Gelecekte lazer teknolojilerinin geliştirilmesi ve uygulama protokollerinin standardize edilmesiyle endodontideki kullanım alanlarının daha da genişlemesi beklenmektedir. Kırık kanal aletlerinin ve fiber postların uzaklaştırılması ile immatür dişlerde kök gelişiminin desteklenmesi gibi henüz araştırma aşamasındaki uygulamalar bu açıdan umut vericidir (Fan ve ark., 2025; Fouad, Fawzy, Saafan, & Elhousiny, 2024; Papoulidou ve ark., 2023) Bununla birlikte,

bu yaklaşımların rutin klinik uygulamaya aktarılabilmesi için güvenli ve etkili parametrelerin belirlenmesine yönelik, geniş örneklemli ve uzun dönem takip içeren kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak lazerler, doğru endikasyon ve uygun parametrelerle kullanıldığında endodontik tedavinin etkinliğini destekleyebilecek önemli bir teknoloji olmakla birlikte, klinik kullanımının kanıta dayalı protokoller doğrultusunda gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Abdelkarim-Elafifi, H., Parada-Avendaño, I., & Arnabat-Dominguez, J. (2021). Photodynamic therapy in endodontics: a helpful tool to combat antibiotic resistance? A literature review. Antibiotics, 10(9), 1106.

Alamoudi, N., Nadhreen, A., Sabbagh, H., El Meligy, O., Al Tuwirqi, A., & Elkhodary, H. (2020). Clinical and radiographic success of low-level laser therapy compared with formocresol pulpotomy treatment in primary molars. Pediatric Dentistry, 42(5), 359-366.

Alsofi, L., Khalil, W., Binmadi, N. O., Al-Habib, M. A., & Alharbi, H. (2022). Pulpal and periapical tissue response after direct pulp capping with endosequence root repair material and low-level laser application. BMC Oral Health, 22(1), 57.

Anagnostaki, E., Mylona, V., Parker, S., Lynch, E., & Grootveld, M. (2020). Systematic review on the role of lasers in endodontic therapy: valuable adjunct treatment? Dentistry Journal, 8(3), 63.

Ansari, G., Safi Aghdam, H., Taheri, P., & Ghazizadeh Ahsaie, M. (2018). Laser pulpotomy—an effective alternative to conventional techniques—a systematic review of literature and meta-analysis. Lasers in Medical Science, 33(8), 1621-1629.

Aoki, A., Mizutani, K., Takasaki, A. A., Sasaki, K. M., Nagai, S., Schwarz, F., . . . Izumi, Y. (2008). Current status of clinical laser applications in periodontal therapy. General dentistry, 56(7), 674-767.

Aoki, A., Sasaki, K. M., Watanabe, H., & Ishikawa, I. (2004). Lasers in nonsurgical periodontal therapy. Periodontology 2000, 36(1), 59-97.

Apel, C., Meister, J., Schmitt, N., Gräber, H. G., & Gutknecht, N. (2002). Calcium solubility of dental enamel following sub-ablative Er: YAG and Er: YSGG laser irradiation in vitro. Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery, 30(5), 337-341.

Arany, P. R., Cho, A., Hunt, T. D., Sidhu, G., Shin, K., Hahm, E., . . . Padwa, B. L. (2014). Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor–β1 directs dental stem cell differentiation for regeneration. Science translational medicine, 6(238), 238ra269-238ra269.

Arslan, D., & Kustarci, A. (2018). Efficacy of photon-initiated photoacoustic streaming on apically extruded debris with different preparation systems in curved canals. International Endodontic Journal, 51(S1), e65-e72. doi:https://doi.org/10.1111/iej.12816

Arslan, H. (2018). Effect of Low-level Laser Therapy on Postoperative Pain in Molars with Symptomatic Apical Periodontitis: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. Journal of endodontics, 44(11), 1610-1615.

Asnaashari, M., & Moeini, M. (2013). Effectiveness of lasers in the treatment of dentin hypersensitivity. Journal of lasers in medical sciences, 4(1), 1.

Ávila Galhano, G., Felipe Valandro, L., Marques de Melo, R., Scotti, R., & Antonio Bottino, M. (2005). Evaluation of the Flexural Strength of Carbon Fiber-, Quartz Fiber-, and Glass Fiber-Based Posts. Journal of endodontics, 31(3), 209-211. doi:10.1097/01.don.0000137652.49748.0c

Bader, C., & Krejci, I. (2006). Indications and limitations of Er: YAG laser applications in dentistry. American journal of dentistry, 19(3), 178.

Biagi, R., Cossellu, G., Sarcina, M., Pizzamiglio, I. T., & Farronato, G. (2016). Laser-assisted treatment of dentinal hypersensitivity: a literature review. Annali di stomatologia, 6(3-4), 75.

Bou Chebel, F., Zogheib, C. M., Baba, N. Z., & Corbani, K. A. (2018). Clinical comparative evaluation of Nd: YAG laser and a new varnish containing casein phosphopeptides-amorphous calcium phosphate for the treatment of dentin hypersensitivity: A prospective study. Journal of Prosthodontics, 27(9), 860-867.

Boutsioukis, C., & Arias-Moliz, M. T. (2022). Present status and future directions – irrigants and irrigation methods. International Endodontic Journal, 55(S3), 588-612. doi:https://doi.org/10.1111/iej.13739

Boutsioukis, C., & Arias-Moliz, M. T. (2022). Present status and future directions–irrigants and irrigation methods. International Endodontic Journal, 55, 588-612.

Boutsioukis, C., Lambrianidis, T., Kastrinakis, E., & Bekiaroglou, P. (2007). Measurement of pressure and flow rates during irrigation of a root canal ex vivo with three endodontic needles. International Endodontic Journal, 40(7), 504-513.

Cengiz, E., & Yilmaz, H. G. (2016). Efficacy of erbium, chromium-doped: yttrium, scandium, gallium, and garnet laser irradiation combined with resin-based tricalcium silicate and calcium hydroxide on direct pulp capping: a randomized clinical trial. Journal of endodontics, 42(3), 351-355.

Cho, J., Liu, J., Bukhari, E. A., Zheng, F., Kim, D.-G., & Lee, D. J. (2022). Comparison of Post Space Volume Changes Following Fiber Post Removal Using Er,Cr:YSGG Laser Versus Ultrasonic Instrument. Journal of Prosthodontics, 31(3), 245-251. doi:https://doi.org/10.1111/jopr.13391

Chow, R. T., & Armati, P. J. (2016). Photobiomodulation: implications for anesthesia and pain relief. Photomedicine and laser surgery, 34(12), 599-609.

Cîmpean, S. I., Pop-Ciutrila, I.-S., Matei, S.-R., Colosi, I. A., Costache, C., Nicula, G. Z., . . . Colceriu Burtea, L. (2022). Effectiveness of Different Final Irrigation Procedures on Enterococcus faecalis Infected Root Canals: An In Vitro Evaluation. Materials, 15(19), 6688. Retrieved from https://www.mdpi.com/1996-1944/15/19/6688

Comparin, D., Moreira, E. J. L., Souza, E. M., De-Deus, G., Arias, A., & Silva, E. J. N. L. (2017). Postoperative pain after endodontic retreatment using rotary or reciprocating instruments: a randomized clinical trial. Journal of endodontics, 43(7), 1084-1088.

Cope, A. L., Francis, N., Wood, F., Thompson, W., & Chestnutt, I. G. (2024). Systemic antibiotics for symptomatic apical periodontitis and acute apical abscess in adults. Cochrane Database Syst Rev, 5(5), Cd010136. doi:10.1002/14651858.CD010136.pub4

Crippa, R., Kaitsas, V., & DiVito, E. E. (2020). *Laser in endodontics (Part I)*.

Cushley, S., Duncan, H., Lappin, M., Chua, P., Elamin, A., Clarke, M., & El-Karim, I. (2021). Efficacy of direct pulp capping for management of cariously exposed pulps in permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. International Endodontic Journal, 54(4), 556-571.

Dang, J., Wilder-Smith, P., & Peavy, G. M. (1998). Clinical preconditions and treatment modality: effects on pulp surgery outcome. Lasers Surg Med, 22(1), 25-29. doi:10.1002/(sici)1096-9101(1998)22:1<25::aid-lsm7>3.0.co;2-z

de Groot, S. D., Verhaagen, B., Versluis, M., Wu, M. K., Wesselink, P. R., & van der Sluis, L. W. (2009). Laser-activated irrigation within root canals: cleaning efficacy and flow visualization. Int Endod J, 42(12), 1077-1083. doi:10.1111/j.1365-2591.2009.01634.x

De Meyer, S., Meire, M., Coenye, T., & De Moor, R. (2017). Effect of laser-activated irrigation on biofilms in artificial root canals. International Endodontic Journal, 50(5), 472-479.

Deeb, J. G., Grzech-Leśniak, K., Weaver, C., Matys, J., & Bencharit, S. (2019). Retrieval of Glass Fiber Post Using Er:YAG Laser and Conventional Endodontic Ultrasonic Method: An In Vitro Study. Journal of Prosthodontics, 28(9), 1024-1028. doi:https://doi.org/10.1111/jopr.13114

Doğanay Yıldız, E., Dinçer, B., & Fidan, M. E. (2020). Effect of different laser-assisted irrigation activation techniques on apical debris extrusion. Acta Odontol Scand, 78(5), 332-336. doi:10.1080/00016357.2020.1717603

Ebrahimi, M., Changiz, S., Makarem, A., & Ahrari, F. (2022). Clinical and radiographic effectiveness of mineral trioxide aggregate (MTA) partial pulpotomy with low power or high power diode laser irradiation in deciduous

molars: a randomized clinical trial. Lasers in Medical Science, 37(4), 2293-2303.

Elliott, R. D., Roberts, M. W., Burkes, J., & Phillips, C. (1999). Evaluation of the carbon dioxide laser on vital human primary pulp tissue. Pediatr Dent, 21(6), 327-331.

Fan, Y., Gao, Y., Wang, X., Fan, B., Chen, Z., Yu, Q., . . . Zhou, X. (2025). Expert consensus on management of instrument separation in root canal therapy. International Journal of Oral Science, 17(1), 46. doi:10.1038/s41368-025-00372-w

Fattah, T., Kazemi, H., Fekrazad, R., Assadian, H., & Kalhori, K. A. (2013). Er, Cr: YSGG laser influence on microleakage of class V composite resin restorations. Lasers in Medical Science, 28(5), 1257-1262.

Fernandes, A. P., Lourenço Neto, N., Teixeira Marques, N. C., Silveira Moretti, A. B., Sakai, V. T., Cruvinel Silva, T., . . . Marchini Oliveira, T. (2015). Clinical and radiographic outcomes of the use of Low-Level Laser Therapy in vital pulp of primary teeth. International journal of paediatric dentistry, 25(2), 144-150.

Fitzpatrick, M. R. E., & Goldman, M. M. P. (1995). Advances in carbon dioxide laser surgery. Clinics in dermatology, 13(1), 35-47.

Fornaini, C., Brulat-Bouchard, N., Medioni, E., Zhang, S., Rocca, J.-P., & Merigo, E. (2020). Nd: YAP laser in the treatment of dentinal hypersensitivity: An ex vivo study. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 203, 111740.

Fornaini, C., Rocca, J., Bertrand, M., Merigo, E., Nammour, S., & Vescovi, P. (2007). Nd: YAG and diode laser in the surgical management of soft tissues related to orthodontic treatment. Photomedicine and laser surgery, 25(5), 381-392.

Fornaini, C., Rocca, J. P., Bertrand, M. F., Merigo, E., Nammour, S., & Vescovi, P. (2007). Nd:YAG and Diode Laser in the Surgical Management of Soft Tissues Related to Orthodontic Treatment. Photomedicine and laser surgery, 25(5), 381-392. doi:10.1089/pho.2006.2068

Fouad, E. M., Fawzy, M. I., Saafan, A. M., & Elhousiny, M. A. (2024). Regenerative endodontic therapy in immature teeth using photobiomodulation and photodynamic therapy; a histomorphological study in canine model. BMC Oral Health, 24(1), 1430. doi:10.1186/s12903-024-05189-3

Fratkin, R. D., Kenny, D., & Johnston, D. (1999). Evaluation of a laser Doppler flowmeter to assess blood flow in human primary incisor teeth. Pediatric Dentistry, 21, 53-56.

Fujiyama, K., Deguchi, T., Murakami, T., Fujii, A., Kushima, K., & Takano-Yamamoto, T. (2008). Clinical effect of CO2 laser in reducing pain in orthodontics. The Angle Orthodontist, 78(2), 299-303.

Galler, K. M., Grubmüller, V., Schlichting, R., Widbiller, M., Eidt, A., Schuller, C., . . . Buchalla, W. (2019). Penetration depth of irrigants into root dentine after sonic, ultrasonic and photoacoustic activation. Int Endod J, 52(8), 1210-1217. doi:10.1111/iej.13108

Gazelius, B., Olgart, L., & Edwall, B. (1988). Restored vitality in luxated teeth assessed by laser Doppler flowmeter. Dental Traumatology, 4(6), 265-268.

Gazelius, B., Olgart, L., Edwall, B., & Edwall, L. (1986). Non-invasive recording of blood flow in human dental pulp. Dental Traumatology, 2(5), 219-221.

Genc Sen, O., & Kaya, M. (2019). Effect of root canal disinfection with a diode laser on postoperative pain after endodontic retreatment. Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery, 37(2), 85-90.

Gulabivala, K., Patel, B., Evans, G., & Ng, Y. L. (2005). Effects of mechanical and chemical procedures on root canal surfaces. Endodontic topics, 10(1), 103-122.

Gupta, G., Rana, V., Srivastava, N., & Chandna, P. (2015). Laser pulpotomy–an effective alternative to conventional techniques: a 12 months clinicoradiographic study. International journal of clinical pediatric dentistry, 8(1), 18.

Gush, R., King, T., & Jayson, M. (1984). Aspects of laser light scattering from skin tissue with application to laser Doppler blood flow measurement. Physics in Medicine & Biology, 29(12), 1463-1476.

Hale, G. M., & Querry, M. R. (1973). Optical Constants of Water in the 200-nm to 200-microm Wavelength Region. Appl Opt, 12(3), 555-563. doi:10.1364/ao.12.000555

Hargreaves, K. M., & Cohen, S. (2005). Pathways of the pulp: CV Mosby.

Harris, D., & Werkhaven, J. (1989). Biophysics and applications of medical lasers. Adv Otolaryngol Head Neck Surg, 3, 91-123.

He, W., Li, C., Liu, Z., Sun, J., Hu, Z., Yin, X., & Zou, S. (2013). Efficacy of low-level laser therapy in the management of orthodontic pain: a systematic review and meta-analysis. Lasers in Medical Science, 28(6), 1581-1589.

Hendrick, D. A., & Meyers, A. (1995). Wound healing after laser surgery. Otolaryngol Clin North Am, 28(5), 969-986.

Hilgers, J. J., & Tracey, S. G. (2004). Clinical uses of diode lasers in orthodontics. Journal of clinical orthodontics: JCO, 38(5), 266-273.

Hirata, K., Nagasaka, T., & Noda, Y. (1988). Partitional measurement of capillary and arteriovenous anastomotic blood flow in the human finger by laser-Doppler-flowmeter. European journal of applied physiology and occupational physiology, 57(5), 616-621.

Huang, Q., Li, Z., Lyu, P., Zhou, X., & Fan, Y. (2023). Current Applications and Future Directions of Lasers in Endodontics: A Narrative Review. Bioengineering, 10(3), 296. Retrieved from https://www.mdpi.com/2306-5354/10/3/296

Ingle, J. I., Bakland, L. K., & Baumgartner, J. C. (2008). Ingle's endodontics 6: Bc Decker.

Ishikawa, I., Aoki, A., & Takasaki, A. A. (2008). Clinical application of erbium: YAG laser in periodontology. Journal of the International Academy of Periodontology, 10(1), 22-30.

Ismail, H. H., Obeid, M., & Hassanien, E. (2023). Efficiency of diode laser in control of post-endodontic pain: a randomized controlled trial. Clinical Oral Investigations, 27(6), 2797-2804.

Javed, F., Kellesarian, S. V., Abduljabbar, T., Gholamiazizi, E., Feng, C., Aldosary, K., . . . Romanos, G. E. (2017). Role of laser irradiation in direct pulp capping procedures: a systematic review and meta-analysis. Lasers in Medical Science, 32(2), 439-448.

Johansson, K., Jakobsson, A., Lindahl, K., Lindhagen, J., Lundgren, O., & Nilsson, G. (1991). Influence of fibre diameter and probe geometry on the measuring depth of laser Doppler flowmetry in the gastrointestinal application. International Journal of Microcirculation, Clinical and Experimental, 10(3), 219-229.

Khan, I., & Arany, P. (2015). Biophysical approaches for oral wound healing: emphasis on photobiomodulation. Advances in wound care, 4(12), 724-737.

Kimura, Y., Wilder-Smith, P., & Matsumoto, K. (2000). Lasers in endodontics: a review. International Endodontic Journal, 33(3), 173-185. doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.2000.00280.x

Kokuzawa, C., Ebihara, A., Watanabe, S., Anjo, T., Bolortuya, G., Saegusa, H., & Suda, H. (2012). Shaping of the root canal using Er: YAG laser irradiation. Photomedicine and laser surgery, 30(7), 367-373.

Korkut, E., Torlak, E., Gezgin, O., Özer, H., & Şener, Y. (2018). Antibacterial and smear layer removal efficacy of Er: YAG laser irradiation by photon-induced photoacoustic streaming in primary molar root canals: a preliminary study. Photomedicine and laser surgery, 36(9), 480-486.

Lin, P. Y., Chen, H. S., Wang, Y. H., & Tu, Y. K. (2014). Primary molar pulpotomy: a systematic review and network meta-analysis. J Dent, 42(9), 1060-1077. doi:10.1016/j.jdent.2014.02.001

Liu, C., Li, Q., Yue, L., & Zou, X. (2022). Evaluation of sonic, ultrasonic, and laser irrigation activation systems to eliminate bacteria from the dentinal tubules of the root canal system. J Appl Oral Sci, 30, e20220199. doi:10.1590/1678-7757-2022-0199

Longridge, N. N., & Youngson, C. C. (2022). Dental pain: dentine sensitivity, hypersensitivity and cracked tooth syndrome. In *Optimal Pain Management for the Dental Team* (pp. 9-23): Springer.

Lopes, L. P. B., Herkrath, F. J., Vianna, E. C. B., Gualberto Júnior, E. C., Marques, A. A. F., & Sponchiado Júnior, E. C. (2019). Effect of photobiomodulation therapy on postoperative pain after endodontic treatment: a randomized, controlled, clinical study. Clinical Oral Investigations, 23(1), 285-292.

Luk, K., Zhao, I. S., Yu, O. Y., Zhang, J., Gutknecht, N., & Chu, C. H. (2020). Effects of 10,600 nm Carbon Dioxide Laser on Remineralizing Caries: A Literature Review. Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery, 38(2), 59-65. doi:10.1089/photob.2019.4690

Lukač, N., & Jezeršek, M. (2018). Amplification of pressure waves in laser-assisted endodontics with synchronized delivery of Er:YAG laser pulses. Lasers Med Sci, 33(4), 823-833. doi:10.1007/s10103-017-2435-z

Mahdian, M., Behboodi, S., Ogata, Y., & Natto, Z. S. (2021). Laser therapy for dentinal hypersensitivity. Cochrane Database of Systematic Reviews(7).

Martelli, F. S., De Leo, A., and Zinno, S. (2000). Laser in odontostomatologia: Applicazioni cliniche. Masson.

Meire, M., & De Moor, R. J. G. (2024). Principle and antimicrobial efficacy of laser-activated irrigation: A narrative review. International Endodontic Journal, 57(7), 841-860. doi:https://doi.org/10.1111/iej.14042

Meire, M. A., Havelaerts, S., & De Moor, R. J. (2016). Influence of lasing parameters on the cleaning efficacy of laser-activated irrigation with pulsed erbium lasers. Lasers Med Sci, 31(4), 653-658. doi:10.1007/s10103-016-1892-0

Meire, M. A., & van der Waal, S. V. (2022). A critical analysis of research methods and experimental models to study intracanal medicaments. Int Endod J, 55 Suppl 2, 330-345. doi:10.1111/iej.13694

Melcer, J., Chaumette, M. T., & Melcer, F. (1987). Dental pulp exposed to the CO2 laser beam. Lasers Surg Med, 7(4), 347-352. doi:10.1002/lsm.1900070409

Moon, Y.-M., Kim, H.-C., Bae, K.-S., Baek, S.-H., Shon, W.-J., & Lee, W. (2012). Effect of laser-activated irrigation of 1320-nanometer Nd: YAG laser on

sealer penetration in curved root canals. Journal of endodontics, 38(4), 531-535.

Moritz, A., Schoop, U., Goharkhay, K., & Sperr, W. (1998a). Advantages of a pulsed CO2 laser in direct pulp capping: a long-term in vivo study. Lasers Surg Med, 22(5), 288-293. doi:10.1002/(sici)1096-9101(1998)22:5<288::aid-lsm5>3.0.co;2-l

Moritz, A., Schoop, U., Goharkhay, K., & Sperr, W. (1998b). The CO2 laser as an aid in direct pulp capping. J Endod, 24(4), 248-251. doi:10.1016/s0099-2399(98)80106-4

Moshonov, J., Stabholz, A., Leopold, Y., Rosenberg, I., & Stabholz, A. (2001). [Lasers in dentistry. Part B--Interaction with biological tissues and the effect on the soft tissues of the oral cavity, the hard tissues of the tooth and the dental pulp]. Refuat Hapeh Vehashinayim (1993), 18(3-4), 21-28, 107-108.

Nagahashi, T., Yahata, Y., Handa, K., Nakano, M., Suzuki, S., Kakiuchi, Y., . . . Saito, M. (2022). Er:YAG laser-induced cavitation can activate irrigation for the removal of intraradicular biofilm. Sci Rep, 12(1), 4897. doi:10.1038/s41598-022-08963-x

Olgart, L., Gazelius, B., & Lindh-Strömberg, U. (1988). Laser Doppler flowmetry in assessing vitality in luxated permanent teeth. International Endodontic Journal, 21(5), 300.

Oliveira, C. G., Freitas, M. F., de Sousa, M. V. P., Giorgi, R., & Chacur, M. (2020). Photobiomodulation reduces nociception and edema in a CFA-induced muscle pain model: effects of LLLT and LEDT. Photochemical & photobiological sciences, 19(10), 1392-1401.

Olivi, G., Genovese, M., & Caprioglio, C. (2009). Evidence-based dentistry on laser paediatric dentistry: review and outlook. European journal of paediatric dentistry, 10(1), 29.

Paixão, S., Rodrigues, C., Grenho, L., & Fernandes, M. H. (2022). Efficacy of sonic and ultrasonic activation during endodontic treatment: a Meta-analysis of in vitro studies. Acta Odontol Scand, 80(8), 588-595. doi:10.1080/00016357.2022.2061591

Pak, J. G., & White, S. N. (2011). Pain prevalence and severity before, during, and after root canal treatment: a systematic review. Journal of endodontics, 37(4), 429-438.

Panthier, F., Berthe, L., Traxer, O., Abid, N., Almeras, C., & Doizi, S. (2025). Laser: Definition and technology. The French Journal of Urology, 35(10), 102966.

Panthier, F., Doizi, S., Corrales, M., & Traxer, O. (2021). Pulsed lasers and endocorporeal laser lithotripsy. Progrès en Urologie, 31(8-9), 451-457.

Papoulidou, I., Dionysopoulos, D., Mourouzis, P., Naka, O., Sarris, K., Baldi, A., . . . Tolidis, K. (2023). Evaluation of Er,Cr:YSGG laser technique for fiber post removal of endodontically treated teeth using micro-computed tomography. Microsc Res Tech, 86(7), 803-812. doi:10.1002/jemt.24340

Peters, L., Wesselink, P., Buijs, J., & Van Winkelhoff, A. (2001). Viable bacteria in root dentinal tubules of teeth with apical periodontitis. Journal of endodontics, 27(2), 76-81.

Pick, R. M., Pecaro, B. C., & Silberman, C. J. (1985). The laser gingivectomy: the use of the CO2 laser for the removal of phenytoin hyperplasia. Journal of periodontology, 56(8), 492-496.

Pires, D., Xavier, M., Araújo, T., Silva Jr, J. A., Aimbire, F., & Albertini, R. (2011). Low-level laser therapy (LLLT; 780 nm) acts differently on mRNA expression of anti-and pro-inflammatory mediators in an experimental model of collagenase-induced tendinitis in rat. Lasers in Medical Science, 26(1), 85-94.

Pirnat, S. (2006). Versatility of an 810 nm Diode Laser in Dentistry: An Overview. J Laser Health Acad, 4.

Pourshahidi, S., Ebrahimi, H., Mansourian, A., Mousavi, Y., & Kharazifard, M. (2019). Comparison of Er, Cr: YSGG and diode laser effects on dentin hypersensitivity: a split-mouth randomized clinical trial. Clinical Oral Investigations, 23(11), 4051-4058.

Preethee, T., Kandaswamy, D., Arathi, G., & Hannah, R. (2012). Bactericidal effect of the 908 nm diode laser on Enterococcus faecalis in infected root canals. J Conserv Dent, 15(1), 46-50. doi:10.4103/0972-0707.92606

Robberecht, L., Delattre, J., & Meire, M. (2023a). Isthmus morphology influences debridement efficacy of activated irrigation: A laboratory study involving biofilm mimicking hydrogel removal and high-speed imaging. International Endodontic Journal, 56(1), 118-127. doi:https://doi.org/10.1111/iej.13836

Robberecht, L., Delattre, J., & Meire, M. (2023b). Isthmus morphology influences debridement efficacy of activated irrigation: A laboratory study involving biofilm mimicking hydrogel removal and high-speed imaging. International Endodontic Journal, 56(1), 118-127.

Sadony, D. M., & Moharam, L. M. (2024). Laser applications in endodontics: a review article. Bulletin of the National Research Centre, 48(1), 103. doi:10.1186/s42269-024-01260-9

Samiei, M., Pakdel, S. M. V., Rikhtegaran, S., Shakoei, S., Ebrahimpour, D., & Taghavi, P. (2014). Scanning electron microscopy comparison of the cleaning efficacy of a root canal system by Nd: YAG laser and rotary instruments. Microscopy and Microanalysis, 20(4), 1240-1245.

Schoop, U., Kluger, W., Moritz, A., Nedjelik, N., Georgopoulos, A., & Sperr, W. (2004). Bactericidal effect of different laser systems in the deep layers of dentin. Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery, 35(2), 111-116.

Schulte-Lünzum, R., Gutknecht, N., Conrads, G., & Franzen, R. (2017). The Impact of a 940 nm Diode Laser with Radial Firing Tip and Bare End Fiber Tip on Enterococcus faecalis in the Root Canal Wall Dentin of Bovine Teeth: An In Vitro Study. Photomed Laser Surg, 35(7), 357-363. doi:10.1089/pho.2016.4249

Seltzer, S., & Naidorf, I. J. (1985). Flare-ups in endodontics: I. Etiological factors. Journal of endodontics, 11(11), 472-478.

Sgreccia, P. C., Barbosa, R. E. S., Damé-Teixeira, N., & Garcia, F. C. P. (2020). Low-power laser and potassium oxalate gel in the treatment of cervical dentin hypersensitivity—a randomized clinical trial. Clinical Oral Investigations, 24(12), 4463-4473.

Shi, L., Wu, S., Yang, Y., & Wan, J. (2022). Efficacy of five irrigation techniques in removing calcium hydroxide from simulated S-shaped root canals. Journal of Dental Sciences, 17(1), 128-134. doi:https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.05.015

Shirvani, A., Shamszadeh, S., Eghbal, M. J., Marvasti, L. A., & Asgary, S. (2017). Effect of preoperative oral analgesics on pulpal anesthesia in patients with irreversible pulpitis—a systematic review and meta-analysis. Clinical Oral Investigations, 21(1), 43-52.

Shoji, S., Nakamura, M., & Horiuchi, H. (1985). Histopathological changes in dental pulps irradiated by CO2 laser: a preliminary report on laser pulpotomy. J Endod, 11(9), 379-384. doi:10.1016/s0099-2399(85)80024-8

Siqueira Jr, J. F. (2001). Aetiology of root canal treatment failure: why well-treated teeth can fail. International Endodontic Journal, 34(1), 1-10.

Slot, D. E., Kranendonk, A. A., Paraskevas, S., & Van der Weijden, F. (2009). The effect of a pulsed Nd: YAG laser in non-surgical periodontal therapy. Journal of periodontology, 80(7), 1041-1056.

Smaïl-Faugeron, V., Glenny, A., Courson, F., Durieux, P., Muller-Bolla, M., & Fron Chabouis, H. (2018). Pulp treatment for extensive decay in primary teeth. Vol. 2018. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd.

Spetz, J. (1995). PHYSICIANS AND PHYSICISTS: THE INTERDISCIPLINARY INTRODUCTION OF THE 41. Sources of medical technology: universities and industry, 41.

Suzuki, M., Kato, C., Kawashima, S., & Shinkai, K. (2019). Clinical and histological study on direct pulp capping with CO2 laser irradiation in human teeth. Operative Dentistry, 44(4), 336-347.

Swimberghe, R. C. D., Tzourmanas, R., De Moor, R. J. G., Braeckmans, K., Coenye, T., & Meire, M. A. (2022). Explaining the working mechanism of laser-activated irrigation and its action on microbial biofilms: A high-speed imaging study. Int Endod J, 55(12), 1372-1384. doi:10.1111/iej.13824

Tamura, T. (1988). Studies of scattering volume geometry in laser Doppler flowmetry. Innov. Tech. Biol. Med., 9, 371-380.

Tanaka, T., Yahata, Y., Handa, K., Venkataiah, S. V., Njuguna, M. M., Kanehira, M., . . . Saito, M. (2021). An experimental intraradicular biofilm model in the pig for evaluating irrigation techniques. BMC Oral Health, 21(1), 177. doi:10.1186/s12903-021-01536-w

Theodoro, L. H., Marcantonio, R. A. C., Wainwright, M., & Garcia, V. G. (2021). LASER in periodontal treatment: is it an effective treatment or science fiction? Brazilian oral research, 35(Supp 2), e099.

Tonini, R., Salvadori, M., Audino, E., Sauro, S., Garo, M. L., & Salgarello, S. (2022). Irrigating solutions and activation methods used in clinical endodontics: a systematic review. Frontiers in oral health, 3, 838043.

Tozar, K. N., & Almaz, M. E. (2020). Evaluation of the efficacy of erbium, chromium-doped yttrium, scandium, gallium, and garnet laser in partial pulpotomy in permanent immature molars: a randomized controlled trial. Journal of endodontics, 46(5), 575-583.

Trushkowsky, R. D., & Oquendo, A. (2011). Treatment of dentin hypersensitivity. Dental Clinics, 55(3), 599-608.

Tunc, F., Yildirim, C., & Alacam, T. (2021). Evaluation of postoperative pain/discomfort after intracanal use of Nd: YAG and diode lasers in patients with symptomatic irreversible pulpitis and asymptomatic necrotic pulps: a randomized control trial. Clinical Oral Investigations, 25(5), 2737-2744.

Utsunomiya, T. (1998). A histopathological study of the effects of low-power laser irradiation on wound healing of exposed dental pulp tissues in dogs, with special reference to lectins and collagens. Journal of endodontics, 24(3), 187-193.

Van Nieuwenhuysen, J. P., D'Hoore, W., & Leprince, J. G. (2023). What ultimately matters in root canal treatment success and tooth preservation: A 25-year cohort study. International Endodontic Journal, 56(5), 544-557. doi:https://doi.org/10.1111/iej.13895

Verma, S. K., Maheshwari, S., Singh, R. K., & Chaudhari, P. K. (2012). Laser in dentistry: An innovative tool in modern dental practice. Natl J Maxillofac Surg, 3(2), 124-132. doi:10.4103/0975-5950.111342

Violich, D., & Chandler, N. (2010). The smear layer in endodontics–a review. International Endodontic Journal, 43(1), 2-15.

Wang, J., Chen, Y., Zhang, B., Ge, X., & Wang, X. (2022). Clinical efficacy of Er: YAG laser application in pulpotomy of primary molars: a 2-year follow-up study. Lasers in Medical Science, 37(9), 3705-3712.

Wen, C., Yan, L., Kong, Y., Zhao, J., Li, Y., & Jiang, Q. (2021). The antibacterial efficacy of photon-initiated photoacoustic streaming in root canals with different diameters or tapers. BMC Oral Health, 21(1), 542. doi:10.1186/s12903-021-01903-7

Wieliczka, D. M., Weng, S., & Querry, M. R. (1989). Wedge shaped cell for highly absorbent liquids: infrared optical constants of water. Appl Opt, 28(9), 1714-1719. doi:10.1364/ao.28.001714

Yamakawa, S., Niwa, T., Karakida, T., Kobayashi, K., Yamamoto, R., Chiba, R., . . . Hosoya, N. (2018). Effects of Er: YAG and diode laser irradiation on dental pulp cells and tissues. International Journal of Molecular Sciences, 19(8), 2429.

Yang, Q., Liu, M. W., Zhu, L. X., & Peng, B. (2020). Micro-CT study on the removal of accumulated hard-tissue debris from the root canal system of mandibular molars when using a novel laser-activated irrigation approach. International Endodontic Journal, 53(4), 529-538. doi:https://doi.org/10.1111/iej.13250

Yazdanfar, I., Barekatain, M., & Zare Jahromi, M. (2020). Combination effects of diode laser and resin-modified tricalcium silicate on direct pulp capping treatment of caries exposures in permanent teeth: a randomized clinical trial. Lasers in Medical Science, 35(8), 1849-1855.

Yazdanfar, I., Gutknecht, N., & Franzen, R. (2015). Effects of diode laser on direct pulp capping treatment: a pilot study. Lasers in Medical Science, 30(4), 1237-1243.

Yoo, Y.-J., Shon, W.-J., Baek, S.-H., Kang, M. K., Kim, H.-C., & Lee, W. (2014). Effect of 1440-nanometer neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser irradiation on pain and neuropeptide reduction: a randomized prospective clinical trial. Journal of endodontics, 40(1), 28-32.

YU, d.-G., Kimura, Y., Tomita, Y., Nakamura, Y., Watanabe, H., & Matsumoto, K. (2000). Study on Removal Effects of Filling Materials and Broken Files from Root Canals Using Pulsed Nd:YAG Laser. Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery, 18(1), 23-28. doi:10.1089/clm.2000.18.23

Zhuang, H., Liang, Y., Xiang, S., Li, H., Dai, X., & Zhao, W. (2021). Dentinal tubule occlusion using Er: YAG Laser: an in vitro study. Journal of Applied Oral Science, 29, e20200266.

BÖLÜM 48

Elektronik Apeks Bulucular: Çalışma Prensipleri, Jenerasyonlar ve Klinik Performans

***Hasan Uyanık*[1]**

[1] Uzm. Dt., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Rize, TÜRKİYE, ORCID: 0009-0002-3991-4611

1. GİRİŞ

Çalışma boyunun belirlenmesi, kök kanal tedavisinin temel ölçüm basamaklarından biridir. Bu değer; temizleme, şekillendirme, irrigasyon ve obturasyonun sonlanacağı uzunlamasına sınırı tanımlar. Tarihsel olarak radyografi, taktil duyum, kâğıt konlarda nem varlığı ve kök morfolojisinden yararlanılmış; elektronik ölçüm yöntemleri bu yaklaşımlara daha nesnel ve tekrarlanabilir bir seçenek eklemiştir (Berman & Hargreaves, 2021). Hatalı çalışma boyu, tedavinin sonraki aşamalarını etkileyebilir. Kısa ölçüm apikal segmentin yetersiz dezenfeksiyonuna, uzun ölçüm ise periradiküler irritasyona ve materyal taşmasına yol açabilir.

Radyografi, çalışma boyu belirlemede uzun yıllar temel yöntem olmuştur ve tanı, anatomi ile tedavi kaydında vazgeçilmezdir. Bununla birlikte üç boyutlu bir yapının iki boyutlu görüntüsünü verir. Radyografik apeks, majör apikal foramen veya apikal konstriksiyonla her zaman çakışmaz. Foramenin bukkolingual yöndeki sapması, süperpozisyon, projeksiyon geometrisi ve görüntü distorsiyonu da değerlendirmeyi sınırlar. EAB'ler bu sınırlılıkları azaltan tamamlayıcı bir yöntem olarak güncel endodontik uygulamanın önemli bir parçası haline gelmiştir (ElAyouti, Connert, Dummer, & Löst, 2022; Kaur et al., 2024; Nekoofar, Ghandi, Hayes, & Dummer, 2006).

“Elektronik apeks bulucu” adı cihazın işlevini tam olarak yansıtmaz: cihaz geometrik kök apeksini doğrudan saptamaz, eğe periodontal dokulara yaklaştıkça ortaya çıkan elektriksel değişiklikleri algılar. Elektronik apikal foramen bulucu veya elektronik kök kanal uzunluğu ölçüm cihazı gibi adlar bu yüzden daha doğru kabul edilebilir (Nekoofar et al., 2006). Yine de EAB terimi klinik kullanımda yerleştiği için bu bölümde de kullanılmıştır.

EAB teknolojisi birkaç on yıl içinde belirgin biçimde gelişmiştir. Erken sistemler basit direnç veya tek frekans ölçümlerine dayanırken, daha sonraki cihazlar farklı frekanslardaki empedans değerlerini karşılaştırmış, oran veya fark hesaplamaları ve daha karmaşık sinyal işleme yöntemleri kullanmıştır. Güncel sistemlerde EAB işlevi endodontik motorlara entegre edilebilmekte; eğe apikal bölgeye yaklaştığında motor otomatik olarak yavaşlayabilmekte, durabilmekte veya ters yönde dönebilmektedir (Bui et al., 2026; La Rosa et al., 2025; Osaki et al., 2026; Teja, Vasundhara, Solete, & Rossi-Fedele, 2025).

EAB'lerin gelişimi çoğunlukla birinci ile altıncı jenerasyon arasında sınıflandırılır. Bu yaklaşım tarihsel ilerlemeyi anlatmayı kolaylaştırır; ancak teknik olarak tam bir standardizasyon sağlamaz. Özellikle dördüncü, beşinci ve altıncı jenerasyonların tanımları kaynaklar arasında değişir ve aynı cihaz farklı jenerasyonlara yerleştirilebilir. Dolayısıyla jenerasyon etiketi, cihazın gerçek çalışma prensibini her zaman doğru biçimde yansıtmaz (Bhagat, Hegde, Kawle, & Jain, 2023; Nasiri & Wrbas, 2022; Pisano et al., 2024).

Bu bölümde EAB'lerin tarihsel ve teknik gelişimi, jenerasyon sınıflamasının güçlü ve zayıf yönleriyle birlikte ele alınmaktadır. Ayrıca jenerasyon numarası ile doğruluk arasındaki ilişki, kanal koşullarının performansa etkisi, entegre EAB-motor sistemleri ve gelecekteki araştırmalar için metodolojik gereklilikler ile klinik kullanım protokolü, kardiyovasküler implante elektronik cihazlar ve özel klinik durumlar da değerlendirilmektedir.

2. ELEKTRONİK APEKS BULUCU GERÇEKTE NEYİ ÖLÇER?

EAB'lerin çalışması, kök kanalı ile çevre dokuların bir elektrik devresinin parçası haline gelmesine dayanır. Kanal içindeki eğe bir elektrot görevi görür; dudak klipsi veya benzeri bir elektrot devreyi tamamlar. Eğe apikale ilerledikçe devrenin elektriksel özellikleri değişir. Cihazın temel görevi, kanal ile periodontal dokular arasındaki geçişi güvenilir ve tekrarlanabilir biçimde tanımlayan sinyal değişikliğini saptamaktır (Nekoofar et al., 2006).

Elektriksel direnç, akımın geçişine karşı gösterilen ohmik bileşendir ve hem doğru hem de alternatif akım devrelerinde bulunur. Empedans ise alternatif akım devrelerinde direnç ile reaktansı birlikte ifade eder ve frekansa bağlıdır. Kök kanal sistemi de dirençsel ve kapasitif özellikler gösterir; eğe apikal periodontal bağlantıya yaklaştıkça bu elektriksel bileşenlerde belirgin değişiklik oluşur. Modern EAB'ler bu değişimi farklı frekanslarda karşılaştırarak veya matematiksel olarak işleyerek apikal konumu tahmin eder (Nekoofar et al., 2006).

Anatomik sonlanım noktası da doğru yorum için kritiktir. Majör apikal foramen periodontal dokularla bağlantı sağlayan açıklıktır; apikal konstriksiyon veya minör foramen ise bunun koronalinde yer alabilen değişken bir daralmadır. Sementodentinal birleşim ise klinik olarak doğrudan belirlenemeyen histolojik bir sınırdır. Cihaz ekranındaki “APEX”, “0.0” veya “0.5” işaretlerini sabit anatomik mesafeler gibi yorumlamak bu yüzden yanıltıcıdır; ekran değerleri ile gerçek anatomi arasındaki ilişki her cihaz için ayrıca doğrulanmalıdır (ElAyouti et al., 2022).

3. ELEKTRONİK APEKS BULUCULARIN TARİHSEL JENERASYONLARI

Geleneksel jenerasyonların temel çalışma prensipleri, örnek cihazları ve başlıca sınırlılıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.

3.1 Birinci jenerasyon: direnç temelli ve erken dönem elektriksel uzunluk ölçümü

Elektronik çalışma boyu belirleme fikri Custer'ın 1918'deki çalışmasına kadar uzanır. Suzuki 1942'de köpek dişlerinde kök kanalı ile oral mukoza arasındaki elektriksel direncin tekrarlanabilir değerler gösterdiğini bildirmiş, Sunada ise 1962'de bu prensibi klinik ölçüme uyarlamıştır. Sunada'nın özgün yaklaşımında, eğe periodontal membrana ulaştığında ağız mukozası ile eğe arasındaki direncin

yaklaşık 6,5 kΩ olduğu bildirilmiştir (Gordon & Chandler, 2004; Nekoofar et al., 2006).

Birinci jenerasyon EAB'ler genellikle direnç temelli sistemler olarak tanımlanır. İlk ticari cihazlardan Root Canal Meter 1969'da geliştirilmiş; Endodontic Meter, Endodontic Meter S II, Dentometer ve Endo Radar gibi sistemler bunu izlemiştir (Golkar, Khademi, Saatchi, Ghorani, & Iranmanesh, 2025; Malkhassian, Plazas, & Nahmias, 2012; Singh & Kapoor, 2019). Tarihsel kaynaklarda direnç, empedans ve tek frekanslı alternatif akım kavramları zaman zaman örtüşecek biçimde kullanıldığından, birinci jenerasyonun teknik sınırları tamamen tutarlı değildir.

Erken cihazların temel sorunu kanal içi koşullara yüksek duyarlılıktı. Elektrolitler, kan, pulpa dokusu ve irrigantlar alternatif elektriksel yollar oluşturarak kararsız veya erken okumaya neden olabiliyordu. Bazı sistemlerde kanala özgü kalibrasyon gerekliydi ve yüksek akım düzeyleri hasta rahatsızlığıyla ilişkilendiriliyordu. Akımın azaltılması konforu artırmış olsa da ıslak ortamdaki düşük güvenilirlik devam etmiştir (Malkhassian et al., 2012; Singh & Kapoor, 2019). Tüm bu sınırlılıklarına karşın birinci jenerasyon cihazlar, kanal sonlanımının elektronik olarak saptanabileceğini göstermeleri bakımından sonraki sistemlerin temelini oluşturmuştur.

3.2 İkinci jenerasyon: tek frekanslı empedans

İkinci jenerasyon EAB'ler genellikle tek frekansta alternatif akım kullanan empedans temelli sistemlerdir. Sono Explorer, Endocater ve Formatron IV bu grupta anılan örneklerdir (Singh & Kapoor, 2019). Doğru akım direncinden alternatif akım empedansına geçiş önemli bir gelişme olmakla birlikte, tek frekans kullanımı kanal içi değişkenleri tam olarak kompanse edememiştir.

Bu cihazlarda kalibrasyon gereksinimi ve iletken irrigantların etkisi devam etmiştir. Elektrolit varlığı ölçümü değiştirebilmiş, kuru kanallar da bazı sistemlerde sorun yaratmıştır (Golkar et al., 2025; Singh & Kapoor, 2019). İkinci jenerasyon ilk sistemlere göre ilerleme sağlamış, fakat ölçümü klinik ortamın etkisinden kurtaramamıştır. İlk iki jenerasyonun sınırlılıkları, sonraki tasarımların temel sorusunu belirlemiştir: mutlak bir direnç veya empedans değerine bağlı kalmadan apikal konum nasıl daha kararlı biçimde belirlenebilir? Bu soru, farklı frekanslardaki elektriksel yanıtların karşılaştırıldığı üçüncü jenerasyon sistemlerin gelişimine zemin hazırlamıştır.

3.3 Üçüncü jenerasyon: frekansa bağlı karşılaştırmalı empedans ve oran kavramı

Üçüncü jenerasyon, tek bir mutlak değere dayanmak yerine farklı frekanslardaki elektriksel yanıtları karşılaştıran sistemleri kapsar. Root ZX, Dentaport ZX ve Endex/APIT bu yaklaşımın başlıca örnekleridir (Bhagat et al., 2023; Nasiri & Wrbas, 2022; Nekoofar et al., 2006). Bu sistemlerde iki

frekanstaki ölçümlerin oranı veya farkı kullanılarak kanal içi koşulların mutlak empedans üzerindeki etkisi azaltılmaya çalışılır. Root ZX, 0,4 ve 8 kHz'de ölçülen empedansların oranını kullanır. Endex/APIT ise iki frekanslı empedans-farkı yaklaşımına dayanır; yüksek frekans düşük frekansın yaklaşık beş katıdır ve eğe apikal bölgeye yaklaştıkça iki empedans arasındaki fark belirginleşir (Gordon & Chandler, 2004; Nekoofar et al., 2006).

Frekansa bağlı karşılaştırmalı ölçüm, EAB'lerin tekrarlanabilirliğini ve klinik kullanılabilirliğini belirgin biçimde artırmıştır. Root ZX ve türevleri yıllardır hem klinik uygulamada hem de karşılaştırmalı araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Güncel çalışmalarda da Root ZX Mini sık kullanılan bir karşılaştırıcı cihaz olmaya devam etmektedir (Teja et al., 2025).

Oran ve fark yöntemlerinin aynı başlık altında toplanması, üçüncü jenerasyonun tek bir elektronik mimariye karşılık gelmediğini gösterir (Gordon & Chandler, 2004; Nekoofar et al., 2006). Bu cihazların ölçümü irrigant, apikal anatomi, eğe boyutu, patensi ve kullanılan anatomik referanstan etkilenebilir (ElAyouti et al., 2022; Golkar et al., 2025).

3.4 Dördüncü jenerasyon: çoklu frekans ve bileşen analizi

Dördüncü jenerasyonda sınıflama daha belirsiz hale gelir. Bazı kaynaklar bu grubu çoklu frekans, bileşik dalga biçimi, direnç-kapasitans analizi veya daha gelişmiş matematiksel işleme kullanan sistemler olarak tanımlar. Ancak bu özelliklerin tümü her cihazda birlikte bulunmaz ve tanımlar kaynaklar arasında değişir (Bhagat et al., 2023; Nasiri & Wrbas, 2022; Singh & Kapoor, 2019).

Raypex 5, iPex/iPex II, Elements Apex Locator, Precision Apex Locator, CanalPro Apex Locator, Bingo 1020 ve Ray-Pex 4 farklı kaynaklarda bu grupta gösterilmiştir (Bhagat et al., 2023; Nasiri & Wrbas, 2022; Singh & Kapoor, 2019). Bu cihazların bir kısmı başka kaynaklarda farklı jenerasyonlarda yer alır (Tablo 2).

Bu dönemdeki temel teknik eğilim, kanal içeriğinin etkisini azaltmak için daha karmaşık sinyal işleme kullanılmasıdır. Bazı cihazlar direnç ve kapasitans bileşenlerini ayrı değerlendirirken, bazıları çoklu frekanslardan elde edilen bilgileri matematiksel olarak birleştirir. Dolayısıyla dördüncü jenerasyon, tek bir çalışma prensibinden çok bir geçiş kategorisi olarak değerlendirilmelidir (Gordon & Chandler, 2004; Nekoofar et al., 2006; Singh & Kapoor, 2019). Bu cihazlarda da irrigantların etkisi cihaza göre değişir; bir ortamda kabul edilebilir performans gösteren sistem, farklı bir ortamda daha fazla sapma gösterebilir (Golkar et al., 2025; Singh & Kapoor, 2019).

3.5 Beşinci jenerasyon: gelişmiş sinyal işleme

Beşinci jenerasyon sistemler çoğunlukla değişken kanal koşullarında daha kararlı ölçüm sağlamayı amaçlayan cihazlar olarak tanımlanır. Bazı kaynaklar

direnç ve kapasitans bileşenlerinin ayrı değerlendirilmesini, bazıları ise gelişmiş çift veya çoklu frekans işleme yöntemlerini bu grubun özelliği olarak kabul eder. Apex ID, Apex Pointer+, Apex NRG XFR, ProPex II/Pixi, I-Root ve Raypex 6 farklı yayınlarda bu başlık altında yer almıştır (Bhagat et al., 2023; Nasiri & Wrbas, 2022). Bu grubun doğruluk açısından önceki jenerasyonlara üstün olup olmadığı Bölüm 7'de tartışılmıştır.

3.6 Altıncı jenerasyon ve adaptasyon kavramı

Altıncı jenerasyon çoğunlukla adaptif veya modifiye edilmiş beşinci jenerasyon yaklaşımı olarak tanımlanır. Raypex 6 bu sınıfla en sık ilişkilendirilen cihazdır. Temel düşünce, değişen kanal koşullarına göre sinyal yorumunu dinamik biçimde uyarlamaktır (Nasiri & Wrbas, 2022; Singh & Kapoor, 2019). Raypex 6'nın bazı kaynaklarda beşinci, bazılarında altıncı jenerasyon olarak sınıflandırılması, altıncı jenerasyonun da standardize bir mühendislik sınıfı olmadığını göstermektedir (Bhagat et al., 2023; Nasiri & Wrbas, 2022; Pisano et al., 2024).

Adaptif sinyal işleme, değişen elektriksel koşullara rağmen daha kararlı bir sonlanım noktası elde etmeyi amaçlar. Ancak üretici algoritmalarının çoğu ayrıntılı olarak açıklanmadığı için bu sistemleri yalnızca jenerasyon etiketiyle karşılaştırmak güçtür (Nasiri & Wrbas, 2022; Singh & Kapoor, 2019).

4. JENERASYON SINIFLAMASI SORUNU

Aynı cihazın farklı jenerasyonlara atanması literatürde tekrarlanan bir sorundur. Bu bölümde saptanan başlıca çelişkili atamalar ve bunları destekleyen kaynaklar Tablo 2'de gösterilmiştir (Bhagat et al., 2023; Nasiri & Wrbas, 2022; Pisano et al., 2024; Tampelini et al., 2017). Bu farklılık, jenerasyon atamasının cihazın teknik özellikleri kadar kullanılan kaynağa ve sınıflandırma yaklaşımına da bağlı olduğunu gösterir; EAB'lerin temel çalışma prensiplerine göre tanımlanması bu açıdan daha rasyonel bir yaklaşım olarak önerilmiştir (Nekoofar et al., 2006; Singh & Kapoor, 2019).

Sınıflama uyuşmazlığı araştırma sonuçlarını da etkileyebilir. Aynı cihaz farklı çalışmalarda farklı jenerasyonlara yerleştirildiğinde, jenerasyonlar arası meta-analitik karşılaştırmalar kullanılan sınıflamadan etkilenir ve istatistiksel olarak saptanan bir jenerasyon farkı kısmen cihazların hangi gruba yerleştirildiğini yansıtabilir (Bhagat et al., 2023; Nasiri & Wrbas, 2022; Pisano et al., 2024). Bölüm 11'de, jenerasyon etiketini tamamlamak üzere doğrudan ölçülebilir elektriksel ve işlevsel özelliklere dayanan bir sınıflama önerilmektedir.

5. EAB DOĞRULUĞUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

5.1 Kanal içi irrigantlar ve iletken ortamlar

Kanal içeriği EAB performansını doğrudan etkileyebilir. Erken sistemler iletken sıvılara özellikle duyarlıydı; modern cihazlar daha dayanıklıdır, ancak

irrigant koşulları onları da etkileyebilir. Etkinin büyüklüğü kullanılan irriganta ve cihaza göre değişir (Golkar et al., 2025; Shekarbaghani, Bolhari, & Khalilak, 2024).

Kök kanal irrigantlarını değerlendiren güncel bir sistematik derlemede, irrigant etkisinin cihaza özgü olduğu gösterilmiştir. Bazı EAB'lerde serum fizyolojik veya sodyum hipoklorit doğruluğu azaltırken, bazı cihazlar kabul edilebilir performansı korumuştur (Shekarbaghani et al., 2024). Bu farklılık, irrigantların elektriksel iletkenlik ve iyonik bileşimlerinin farklı olmasıyla ilişkilidir (Golkar et al., 2025; Shekarbaghani et al., 2024).

Yakın tarihli ex vivo bir çalışmada Root ZX Mini, EnDrive ve X-Smart Pro+ kuru ortamda ve farklı irrigantlar altında karşılaştırılmıştır. Tüm sistemler kabul edilebilir sınırlar içinde kalmış, ancak cihaz ve irrigant etkileri devam etmiştir. EnDrive özellikle sodyum hipoklorit varlığında daha düşük sapma göstermiştir (Teja et al., 2025). Klinik olarak aşırı irrigant, kan veya eksüdanın uzaklaştırılması kararlı ölçüm açısından uygun bir yaklaşımdır (Patel & Barnes, 2013).

5.2 Apikal anatomi, rezorpsiyon, perforasyon ve foramen boyutları

Apikal anatomi elektronik ölçümü etkileyen başlıca değişkenlerden biridir. Geniş apikal foramen, rezorpsiyon, immatür apeks veya perforasyon elektriksel yolu ve anatomik referansı değiştirebilir. EAB bu durumlarda periodontal bağlantıyı algılayabilse de saptanan nokta normal matür kökte kullanılan referansla aynı olmayabilir (ElAyouti et al., 2022; Golkar et al., 2025). Güncel bir kapsam belirleme derlemesinde majör apikal foramen çapı, lateral foramenler, apikal periodontitis, internal ve eksternal rezorpsiyon, perforasyon, diş tipi, kanal eğriliği ve apikal patensi EAB doğruluğunu etkileyebilecek faktörler arasında gösterilmiştir (Golkar et al., 2025). Bu nedenle EAB doğruluğu, klinik durumdan bağımsız sabit bir yüzde olarak değerlendirilmemelidir.

Ölçümde kullanılan eğenin boyutu da önemlidir. Geniş bir apikal kanalda çok küçük eğe kullanılması, eğe ucu ile kanal duvarları arasındaki ilişkiyi değiştirerek ölçümü etkileyebilir. Özellikle geniş apeksli kanallarda apikal çapa daha uygun bir eğe tercih edilmesi gerekebilir (Berman & Hargreaves, 2021; Golkar et al., 2025; Patel & Barnes, 2013).

5.3 Koronal genişletme, patensi ve enstrümantasyon aşaması

Koronal ön genişletme, apikal bölgeye erişimi kolaylaştırarak elektronik ölçümün doğruluğunu artırabilir. Bir sistematik derleme ve meta-analizde koronal ön genişletme sonrasında EAB ile çalışma boyu belirleme doğruluğu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur; ancak etki kullanılan cihaz ve yönteme göre değişmektedir (Golkar et al., 2025; León-López et al., 2021). Apikal patensinin kaybı da bazı cihazlarda doğruluğu azaltabilir (Golkar et al., 2025). Şekillendirme sırasında kanal geometrisi ve dolayısıyla çalışma boyu değişebilir.

Başlangıçta yapılan tek bir elektronik ölçüm ile enstrümantasyon boyunca sürekli ölçüm yapan entegre sistemler bu yüzden farklı yöntemlerdir; dinamik ölçüm, özellikle şekillendirme boyunca çalışma boyunun izlenmesi açısından ayrıca değerlendirilmelidir (Golkar et al., 2025; La Rosa et al., 2025).

5.4 Ekran sonlanım noktası ve anatomik referans sorunu

EAB çalışmalarındaki temel sorunlardan biri, "doğru" sonlanım noktasının nasıl tanımlandığıdır. Majör foramen, minör foramen, apikal konstriksiyon, radyografik apeks veya doğrudan görsel doğrulama farklı referanslardır ve birbirinin yerine kullanılamaz. Klinik protokollerde cihazın APEX veya 0.0 işaretine ulaştıktan sonra 0,5-1,0 mm geri çekilmesi önerilebilse de bu yaklaşım cihaz ekranındaki değerlerin evrensel milimetrik mesafeler olduğu anlamına gelmez (Patel & Barnes, 2013). Ekran ölçeği anatomik bir cetvel gibi okunamaz; aynı işaretin anatomik karşılığı cihazdan cihaza değişebilir (ElAyouti et al., 2022).

Doğruluk eşiği de sonuçların yorumunu etkiler. ±1,0 mm sınırı kullanıldığında bildirilen doğruluk oranı, ±0,5 mm sınırına göre daha yüksek olabilir. Araştırmalarda kullanılacak eşiklerin ve uyum ölçütlerinin açıkça tanımlanması gerekir; ayrıntılı raporlama önerileri Bölüm 10 ve Tablo 3'te verilmiştir (ElAyouti et al., 2022).

6. KLİNİK KULLANIM VE ÖZEL DURUMLAR

6.1 Pratik kullanım ilkeleri

EAB ölçümü radyografik anatomik değerlendirmenin yerini almaz. Tedavi öncesinde kök morfolojisini değerlendirmek için uygun bir radyografi bulunmalı; elektronik ölçüm ise çalışma boyunun gerçek zamanlı kontrolünde kullanılmalıdır. Özellikle radyografik apeks ile apikal foramenin çakışmadığı olgularda iki yöntem birbirini tamamlar (Gordon & Chandler, 2004; Kaur et al., 2024).

Ölçüm sırasında kısa devreye yol açabilecek koşullar kontrol edilmelidir. Kan, inflamatuvar eksüda, yoğun tükürük teması, metal restorasyonlar ve başka bir kanaldaki metal eğe elektronik okumayı etkileyebilir. İyi izolasyon sağlanmalı ve aşırı sıvı uzaklaştırılmalıdır; kanalın tamamen kurutulması ise modern EAB'ler için genel bir gereklilik değildir. Patensinin korunması ve koronal ön genişletme, bazı cihazlarda daha kararlı ölçüm elde edilmesini kolaylaştırabilir (Gordon & Chandler, 2004; Golkar et al., 2025; León-López et al., 2021).

Eğe, cihazın üreticiye özgü apikal göstergesine doğru kontrollü biçimde ilerletilmeli ve karar kararlı bir okuma üzerinden verilmelidir. Ölçüm noktası, kullanılan cihazın kendi ölçeğine göre tanımlanmalıdır. Deneysel çalışmalarda okumaların birkaç saniye stabil kalması ölçüm ölçütü olarak kullanılmıştır; klinik

uygulamada da kararsız veya tekrarlanamayan okumalar tek başına kabul edilmemelidir (ElAyouti et al., 2022; Koç, Harorlı, & Kuştarcı, 2024).

6.2 Kalp pili ve implante kardiyak elektronik cihazlar

EAB'lerin kalp pili veya implante kardiyoverter defibrilatör bulunan hastalarda elektromanyetik girişim oluşturabileceği tarihsel olarak tartışılmıştır. Yedi çalışmayı içeren bir sistematik derlemede, genel önlemler uygulandığında EAB'lerin kardiyovasküler implante elektronik cihazlarla birlikte güvenli kullanılabildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte kanıtların yalnızca iki in vivo çalışma içermesi ve cihaz çeşitliliği nedeniyle, özellikle implante kardiyoverter defibrilatörü bulunan hastalarda üretici önerilerinin dikkate alınması ve gerektiğinde hastanın kardiyoloğuna danışılması uygun görülmektedir (AlRahabi & Ghabbani, 2019).

6.3 KKTT, perforasyon ve kök kırıkları

EAB'ler, apikal çalışma boyunun yanı sıra kanal ile periodontal dokular arasında oluşan patolojik veya iatrojenik bağlantıların saptanmasında da kullanılabilir. Perforasyon bölgesinde eğe periodontal dokularla elektriksel bağlantı kurduğunda cihaz apikal sonlanıma benzer bir yanıt verebilir; beklenmedik biçimde erken gelen bir apikal sinyal bu yüzden perforasyon olasılığını düşündürmelidir (Gordon & Chandler, 2004; Nekoofar et al., 2006).

KKTT olgularında kalan güta-perka, pat, solventler, debris ve kanal içi materyaller elektronik ölçümü etkileyebilir. ProPex II, Dentaport ZX ve CBCT'nin karşılaştırıldığı bir 2024 çalışmasında, KKTT koşullarında çalışma boyu ölçümleri genel olarak karşılaştırılabilir bulunmuş; apikal perforasyon grubunda ProPex II ±1 mm toleransta en yüksek başarıyı göstermiş, Dentaport ZX ise iki perforasyonu saptayamamıştır. Bu bulgular, EAB'lerin KKTT ve perforasyon değerlendirmesinde yararlı olmakla birlikte tek başına güvenilecek bir tanı yöntemi olmadığını göstermektedir (Koç et al., 2024).

EAB'lerin yatay kök kırıklarının lokalizasyonunda yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Gordon ve Chandler'ın derlemesinde aktarılan deneysel bir çalışmada simüle yatay kırıkların saptanabildiği, buna karşılık vertikal kırıklarda ölçümün güvenilir olmadığı bildirilmiştir. Bu kullanım çalışma boyu belirlemesine göre daha sınırlı kanıta dayandığından, kırık şüphesinde elektronik bulgu klinik muayene ve görüntüleme ile birlikte yorumlanmalıdır (Gordon & Chandler, 2004).

6.4 Süt dişlerinde kullanım

Süt dişlerinde fizyolojik kök rezorpsiyonu ve belirgin bir apikal konstriksiyonun her zaman bulunmaması elektronik ölçümü zorlaştırabilir. Bununla birlikte 29 klinik çalışmayı içeren bir sistematik derleme ve meta-analizde EAB'lerin pulpektomi sırasında genel olarak kabul edilebilir performans

gösterdiği bildirilmiştir. Elektronik ölçümlerin %69,31'i karşılaştırma yönteminin ±0,5 mm sınırı içinde yer almış, ancak kanıt kesinliği çok düşük olarak değerlendirilmiştir (Vitali et al., 2022). Süt dişlerinde EAB, radyografik değerlendirmenin yerine geçmekten çok radyasyon gereksinimini ve çalışma süresini azaltabilecek tamamlayıcı bir yöntem olarak düşünülmelidir. Fizyolojik rezorpsiyonun derecesi, kalıcı diş germinin yakınlığı ve anatomik değişkenlik klinik yorumda dikkate alınmalıdır (Vitali et al., 2022).

7. JENERASYON NUMARASI VE DOĞRULUK

Mevcut kanıtlar jenerasyon numarası ile doğruluk arasında doğrusal bir ilişki göstermemektedir. Bir meta-analizde beşinci jenerasyon lehine daha yüksek ortalama doğruluk bildirilmişken, başka bir meta-analizde üçüncü ile altıncı jenerasyonlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Bhagat et al., 2023; Nasiri & Wrbas, 2022). Şemsiye derleme bulguları da belirli bir jenerasyonun tutarlı üstünlüğünü desteklememektedir (Pisano et al., 2024).

Bu farklı sonuçlar, çalışmaların kullandığı sınıflama, anatomik referans, doğruluk eşiği ve deneysel tasarımın aynı olmamasıyla açıklanabilir. Ayrıca sonuç değişkenleri de farklıdır; bazı çalışmalar ortalama uzunluk farkını, bazıları ±0,5 veya ±1,0 mm içindeki ölçüm oranını, bazıları ise radyografik uygunluk veya klinik sonuçları değerlendirmektedir (Bhagat et al., 2023; Nasiri & Wrbas, 2022; Pisano et al., 2024).

Sonraki sistemler kullanım kolaylığı, daha kararlı okuma, daha küçük cihaz boyutu, daha iyi ekran veya motor entegrasyonu sağlayabilir; ancak bu özellikler her klinik veya deneysel koşulda daha yüksek doğruluk garantisi vermez (La Rosa et al., 2025; Nasiri & Wrbas, 2022; Pisano et al., 2024). Üçüncü jenerasyon olarak sınıflandırılan Root ZX ve türevleri güncel araştırmalarda hâlâ sık kullanılan karşılaştırıcılar arasındadır ve daha yeni cihazlarla benzer performans gösterebilmektedir (Bhagat et al., 2023; Nasiri & Wrbas, 2022; Teja et al., 2025).

8. EAB'LER, RADYOGRAFİ VE KLİNİK SONUÇLAR

Klinik açıdan önemli karşılaştırmalardan biri elektronik ve radyografik çalışma boyu belirleme yöntemleridir. On bir randomize klinik çalışmayı içeren bir meta-analizde postoperatif ağrı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Kategorik olarak “uygun çalışma boyu” oranı EAB grubunda yaklaşık %10 daha yüksek bulunurken, çalışma boyu doğruluğunun sürekli değişken olarak analiz edildiği çalışmalarda sonuç radyografi lehineydi. Ancak her iki bulgu için de kanıt kesinliği çok düşük olarak değerlendirilmiştir (Kaur et al., 2024).

Başka bir sistematik derlemede EAB'lerin ±0,5 ile ±1,0 mm kabul sınırları içinde genel olarak radyografiye benzer veya daha yüksek doğruluk gösterebildiği ve bazı çalışmalarda aşırı uzun ölçümleri azalttığı bildirilmiştir (Alarifi et al., 2025). Postoperatif ağrı verileri de EAB lehine belirgin bir klinik üstünlük göstermemektedir. Dört randomize çalışmayı ve 414 hastayı içeren bir

sistematik derlemede elektronik ve radyografik yöntemler arasında ağrı insidansı, şiddeti, analjezik kullanımı veya ağrının çözülme süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Sultan, Anas, Mansur, & Amin, 2026). Çalışma boyu, postoperatif ağrıyı etkileyen birçok değişkenden yalnızca biridir.

Klinik uygulamada elektronik ölçüm ile radyografik anatomi birlikte değerlendirilmelidir. Radyografi kök morfolojisi, eğrilik ve komşu anatomiyi gösterirken EAB eğenin periodontal bağlantıya göre konumunu gerçek zamanlı olarak bildirir; iki yöntem farklı türde bilgi sağladığı için birbirini tamamlar (Berman & Hargreaves, 2021; Kaur et al., 2024; Patel & Barnes, 2013).

9. JENERASYONLARIN ÖTESİ: ENTEGRE EAB-ENDODONTİK MOTOR SİSTEMLERİ

EAB teknolojisindeki güncel gelişmelerden biri, cihazın endodontik motorla bütünleşmesidir. Bu sistemlerde çalışma boyu preparasyon sırasında sürekli izlenebilir. Eğe önceden tanımlanan elektronik sonlanım noktasına yaklaştığında motor yavaşlayabilir, durabilir veya ters yönde dönebilir. Elektronik konum bilgisi bu şekilde şekillendirme sırasında motor kontrolünde kullanılabilir (La Rosa et al., 2025; Teja et al., 2025).

Entegre EAB'lere ilişkin in vitro çalışmaların sistematik derlemesinde bu sistemlerin genel olarak güvenilir olduğu, ancak çalışma protokollerinin heterojen ve yanlılık riskinin değişken olduğu bildirilmiştir. VDW Gold, Gold Reciproc Motor, TriAuto ZX2, EndoPilot, MM Control, TCM Endo V Nouvag ve E-Connect S değerlendirilen sistemler arasındadır (La Rosa et al., 2025). Elektronik ölçüm hatası entegre sistemlerde doğrudan motor davranışına yansıyabilir. Cihaz ve irrigant etkilerinin devam ettiğini gösteren ex vivo çalışmalar da motor entegrasyonunun EAB kaynaklı sapmayı gidermediğini desteklemektedir (La Rosa et al., 2025; Teja et al., 2025).

Connect Drive ve E-Connect S'nin değerlendirildiği bir in vitro çalışmada her iki sistem de majör apikal foramen düzeyinde veya hafif koronalinde durma eğilimi göstermiştir. Ortalama sapmalar yaklaşık 0,13-0,26 mm olup çoğu ölçüm ±0,5 mm sınırı içinde kalmıştır. Sistemler arasında anlamlı fark bulunmamış, ancak yalnızca auto-reverse sonlanımına güvenmek yerine tamamlayıcı doğrulama önerilmiştir (Bui et al., 2026). Başka bir 2026 çalışmasında entegre sistemler genel olarak benzer hassasiyet göstermiş, ancak cihaz davranışları farklılaşmıştır. TriAuto ZX2 deneysel modelde apikal foramenin ötesinde daha az belirleme göstermiştir (Osaki et al., 2026). Entegre sistemlerin değerlendirilmesinde ortalama ölçüm farkının yanı sıra kabul edilebilir sapma ve uyum da dikkate alınmalıdır.

Entegre EAB-motor sistemlerinin yaygınlaşması, klasik jenerasyon sınıflamasının klinik önemini azaltabilir. Bağımsız EAB'lerin, dinamik ölçüm yapan sistemlerin ve motor kontrolüyle bütünleşik cihazların çalışma

özelliklerine göre ayrı değerlendirilmesi bu sistemler arasındaki farklılıkların daha açık biçimde incelenmesini sağlayabilir (La Rosa et al., 2025).

10. EAB ARAŞTIRMALARINDA METODOLOJİK SINIRLILIKLAR

EAB literatürü geniş olmakla birlikte sonuçlar doğrudan karşılaştırılabilir değildir; kullanılan modeller, anatomik referanslar ve doğruluk tanımları arasında önemli farklılıklar vardır. Bu nedenle metodolojik standardizasyon EAB araştırmalarının temel gereksinimlerinden biridir (ElAyouti et al., 2022).

Anatomik referansın açıkça tanımlanması bu gereksinimlerin başında gelir. Gerçek uzunluk, çalışma boyu, apikal konstriksiyon, minör foramen ve majör foramen farklı kavramlardır. Eğenin majör foramenden çıktığının görülmesi ile konstriksiyonun histolojik olarak belirlenmesi de farklı referanslardır. Radyografik çalışma boyu ise histolojik bir altın standart olarak değil, klinik bir karşılaştırıcı olarak kabul edilmelidir (ElAyouti et al., 2022). Cihaz ekranında kullanılan kesin sonlanım noktası da bildirilmelidir; APEX sinyali ile 0.5 işareti aynı sonuç olarak kabul edilemez, çünkü ekran ölçekleri sabit milimetrik mesafeler yerine cihaza özgü sinyal bölgelerini temsil edebilir (ElAyouti et al., 2022).

Doğruluk, klinik olarak yorumlanabilir ölçütlerle raporlanmalıdır. ±0,5 ve ±1,0 mm içindeki oranlara ek olarak işaretli hata, mutlak hata, fazla ve eksik tahminler ile mümkün olduğunda Bland-Altman uyum sınırları verilmelidir. İki yöntem arasında anlamlı fark bulunmaması, yöntemlerin uyumlu olduğunu tek başına göstermez (ElAyouti et al., 2022). Kanal koşulları da ayrıntılı biçimde raporlanmalıdır. İrrigant ve konsantrasyonu, kanalın kuruluk derecesi, pulpa durumu, patensi, koronal ön genişletme, apikal preparasyon boyutu ve ölçüm eğesi EAB doğruluğunu etkileyebilir. Güncel bir kapsam belirleme derlemesinde en az 20 potansiyel etken tanımlanmıştır (Golkar et al., 2025).

Cihaz tanımının kesin olması da gerekir. Ticari model, versiyon ve üretici; entegre sistemlerde ise motor, EAB işlevi, eğe sistemi, auto-stop/auto-reverse ayarı ve mümkünse yazılım (firmware) bilgisi bildirilmelidir. Elektriksel tanım açık değilse cihazların yalnızca jenerasyon numarasına göre gruplandırılması uygun değildir (ElAyouti et al., 2022; La Rosa et al., 2025). In vitro modeller ise klinik ortamı olabildiğince gerçekçi biçimde taklit etmelidir. Aljinat, agar, serum fizyolojik ve benzeri ortamlar elektrik devresini farklı biçimde tamamlar. Çekilmiş diş modelleri kontrol avantajı sağlasa da kanama, doku basıncı, hasta hareketi ve periodontal patolojiyi tam olarak yansıtmaz. Klinik çalışmalar ise gerçek anatomik referansı doğrudan doğrulamakta zorlanır (ElAyouti et al., 2022).

Jenerasyon karşılaştırmalı derlemelerde her cihazın sınıflaması mümkün olduğunca birincil teknik kaynaklardan doğrulanmalıdır. Sınıflama tartışmalıysa alternatif sınıflamalara dayalı duyarlılık analizleri yapılabilir. Bu bölümde

önerilen minimum raporlama başlıkları Tablo 3'te özetlenmiştir (Bhagat et al., 2023; Nasiri & Wrbas, 2022).

11. GELECEK DERLEMELER İÇİN ÖNERİLEN İŞLEVSEL SINIFLAMA

Jenerasyon terminolojisindeki tutarsızlık nedeniyle, cihazları doğrudan ölçülebilir teknik özelliklerine göre sınıflandırmak daha tekrarlanabilir bir yaklaşım olabilir. Aşağıdaki işlevsel sınıflama, Nekoofar et al. (2006) tarafından tanımlanan elektriksel ölçüm prensipleri ile güncel entegre sistemlerin özelliklerinden (La Rosa et al., 2025) yararlanılarak bu bölüm kapsamında önerilmiştir; tarihsel jenerasyon modelinin yerine geçmekten çok onu tamamlamayı amaçlamaktadır.

Sınıf A: mutlak direnç temelli sistemler. Bu cihazlar öncelikle direnci veya bununla yakından ilişkili mutlak bir elektriksel değeri yorumlar ve kanalın iletkenlik durumuna yüksek derecede bağımlıdır.

Sınıf B: tek frekanslı empedans sistemleri. Bu sistemler alternatif akım ve empedans ölçümü kullanır, ancak tek bir temel frekanstaki mutlak yanıta bağımlı kalır.

Sınıf C: karşılaştırmalı çift frekanslı sistemler. Bu sistemler, iki frekansta elde edilen ölçümler arasındaki oranı veya farkı hesaplar. Root ZX tipi oran sistemleri ve Endex tipi fark yaklaşımları, kendi özgün algoritmaları korunarak bu sınıf içinde tanımlanabilir.

Sınıf D: çoklu frekans/bileşen analizi sistemleri. Bu cihazlar çoklu frekanslardan bilgi elde eder ve/veya dirençsel ve kapasitif bileşenleri ayrı modeller; çoğunlukla veri tabanı veya matematiksel işleme kullanırlar.

Sınıf E: adaptif sinyal işleme sistemleri. Bu sistemler değişen elektriksel koşullara göre yorumlamayı modifiye eder; ancak algoritmaların tescilli olması tam teknik karakterizasyonu sınırlayabilir.

Sınıf F: entegre dinamik kontrol sistemleri. Bu sistemler elektronik lokalizasyonu motor kontrolüyle birleştirir ve elektronik konumu kullanarak rotasyonel veya resiprokal davranışı gerçek zamanlı olarak değiştirir.

Bu yaklaşımda cihazlar doğrulanabilir teknik özelliklerine göre tanımlanır ve daha sonraki bir sınıfın doğası gereği daha doğru olduğu varsayılmaz. Hibrit sistemler de birden fazla özellik birlikte belirtilerek tanımlanabilir; örneğin çift frekanslı oran yöntemi kullanan entegre bir sistem Sınıf C/F olarak ifade edilebilir.

12. GELECEK ARAŞTIRMA YÖNELİMLERİ

Gelecekteki çalışmalar, jenerasyon etiketlerinden çok cihazın elektriksel mimarisi ile klinik performansı arasındaki ilişkiye odaklanmalıdır. Özellikle

farklı irrigant, apikal anatomi ve klinik durumlarda aynı cihazın davranışını karşılaştıran standardize çalışmalara gereksinim vardır (ElAyouti et al., 2022; Golkar et al., 2025).

Entegre EAB-motor sistemlerinde iki ayrı sonuç değerlendirilmelidir: elektronik konum belirlemenin doğruluğu ve motorun bu bilgiye verdiği mekanik yanıt. Gerçek preparasyon sonlanım noktası, aşırı enstrümantasyon, auto-reverse gecikmesi, eğe sistemi, hız ve kinematik gibi değişkenler birlikte raporlanmalıdır (Bui et al., 2026; La Rosa et al., 2025; Osaki et al., 2026).

Cihaz elektroniğinin daha şeffaf raporlanması da önemlidir. Frekans aralığı, ölçüm mimarisi, kalibrasyon davranışı ve temel sinyal işleme yaklaşımı gibi bilgiler, ticari algoritmalar açıklanmadan da cihazların bilimsel olarak karşılaştırılmasını kolaylaştırabilir (ElAyouti et al., 2022; Nekoofar et al., 2006).

Milimetrik doğruluğun yanında klinik sonuçlar da araştırılmalıdır. Tedavi süresi, radyografik maruziyet, prosedürel hata, apikal ekstrüzyon ve uzun dönem tedavi sonucu gibi değişkenler de değerlendirmeye alınmalıdır. EAB'lerin radyografik uzunluk belirlemeye bağımlılığı azaltabildiğine ilişkin kanıt bulunmakla birlikte, bir jenerasyonun diğerine üstünlüğü yüksek kesinlikle gösterilememiştir (Alarifi et al., 2025; Kaur et al., 2024; Pisano et al., 2024; Sultan et al., 2026).

13. SONUÇLAR

Elektronik apeks bulucular, erken direnç temelli sistemlerden frekansa bağlı karşılaştırmalı yöntemlere, daha karmaşık sinyal işlemeye ve entegre motor sistemlerine kadar önemli bir teknolojik gelişim göstermiştir. Bununla birlikte geleneksel jenerasyon sistemi standardize bir mühendislik taksonomisi değildir.

Modern EAB'lerin performansı yalnızca jenerasyon numarasına değil; kanal koşullarına, apikal anatomiye, kullanılan referans noktasına ve ölçüm yöntemine de bağlıdır. Entegre sistemler gerçek zamanlı kontrol avantajı sağlasa da cihaza özgü sapmalar tamamen ortadan kalkmamaktadır. Eğitimde jenerasyon modeli tarihsel bir çerçeve olarak kullanılabilir; araştırma ve klinik değerlendirmede ise cihazın çalışma prensibi ve doğrulanmış performansı esas alınmalıdır.

TABLO 1. Geleneksel EAB jenerasyonlarının pratik yorumu

Jenerasyon	Literatürde bildirilen tipik kavram	Literatürde örnek gösterilen cihazlar	Başlıca tarihsel sınırlılık/gelişme	Önemli uyarı
1	Direnç veya erken tek frekanslı elektriksel ölçüm	Root Canal Meter, Endodontic Meter, Dentometer	Elektronik saptama yaklaşımını oluşturdu; sıvılara ve kalibrasyona çok duyarlıydı	Tarihsel elektriksel tanımlamalar kaynaklar arasında tamamen tutarlı değildir
2	Tek frekanslı empedans	Sono Explorer, Endocater, Formatron IV	AC empedans ölçümünü kullanıma soktu	İletken irrigantlar ve kanala özgü elektriksel koşullar sorun oluşturmaya devam etti
3	Frekansa bağlı karşılaştırmalı empedans; oran veya fark yöntemleri	Root ZX, Dentaport ZX, Endex/APIT	Tekrarlanabilirlikte önemli ilerleme; çift frekanslı karşılaştırma	Birden fazla algoritma içerir; bazı cihazların jenerasyon atamaları değişkendir.
4	Çoklu frekans/bileşik dalga biçimi veya direnç-kapasitans/veri tabanı işleme	Raypex 5, iPex II, Elements, CanalPro	Daha karmaşık sinyal işleme	Tanımı derlemeler arasında belirgin biçimde değişmektedir
5	Gelişmiş çift/çoklu frekans işleme; değişken kanal koşullarında daha kararlı ölçüm hedefi	Apex ID, ProPex II/Pixi, Apex NRG XFR, I-Root	Farklı kanal koşullarında daha kararlı ölçüm hedefi	Bazı cihazlar farklı kaynaklarda üçüncü jenerasyon olarak da yer alır.
6	Adaptif/çoklu frekanslı yorumlama	Raypex 6	Değişen kanal koşullarına adaptasyon	Raypex 6 bazı kaynaklarda beşinci jenerasyon olarak da yer alır.
Jenerasyonların ötesi	Entegre EAB-motor dinamik geri bildirimi	VDW Gold, TriAuto ZX2, EnDrive, X-Smart Pro+, Connect Drive, E-Connect S	Sürekli çalışma boyu takibi, auto-stop/auto-reverse	Her iki bileşenin doğruluğu birlikte incelenmelidir.

Kaynak: Nekoofar et al. (2006); Singh ve Kapoor (2019); Nasiri ve Wrbas (2022); Bhagat et al. (2023); Pisano et al. (2024); La Rosa et al. (2025); Teja et al. (2025); Bui et al. (2026); Osaki et al. (2026).

TABLO 2. Literatürde bildirilen çelişkili jenerasyon atamalarına örnekler

Cihaz	Kaynaklar arasında saptanan jenerasyon atamaları
I-Root	Üçüncü / Beşinci
ProPex Pixi	Üçüncü / Beşinci
Raypex 5	Dördüncü / Beşinci
Root ZX Mini	Üçüncü / Dördüncü
Apex ID	Üçüncü / Beşinci
Raypex 6	Beşinci / Altıncı
ProPex II	Üçüncü / Beşinci

Kaynak: Bhagat et al. (2023); Nasiri ve Wrbas (2022); Pisano et al. (2024); Tampelini et al. (2017).

TABLO 3. Gelecekteki EAB doğruluk çalışmaları için minimum raporlama önerileri

Alan	Önerilen raporlama
Cihaz	Kesin model, üretici, ilgiliyse yazılım/firmware, bağımsız veya entegre sistem olması
Elektriksel prensip	Direnç/empedans, frekans sayısı, biliniyorsa oran/fark/veri tabanı/adaptif işleme
Klinik durum	Diş tipi, pulpal/periapikal durum, eğrilik, apikal çap, rezorpsiyon/perforasyon durumu
Kanal preparasyonu	Patensi, koronal ön genişletme, apikal boyut, eğe alaşımı ve ölçüm için kullanılan eğe boyutu
Kanal içi ortam	Kuru/ıslak durum, irrigant/medikament ve konsantrasyonu
Elektronik sonlanım	Kullanılan kesin ekran konumu (APEX, 0.0, 0.5, yeşil bölge, auto-reverse ayarı)
Referans standart	Majör foramen, minör foramen/apikal konstriksiyon, doğrudan görselleştirme, histoloji, radyografi veya diğer
Doğruluk tanımı	±0,5 ve ±1,0 mm gibi önceden belirlenmiş eşikler
İstatistik	İşaretli ve mutlak hata, eşikler içindeki oranlar, fazla/eksik tahmin, uygun olduğunda Bland-Altman uyumu
Entegre sistemler	Gerçek preparasyon sonlanım noktası, auto-stop/reverse davranışı ve aşırı enstrümantasyon olayları

KAYNAKLAR

Alarifi, N. A., Alqahtani, A. M., Alharbi, A. Z., Alanazi, M. H., Alanazi, A. M., Alharbi, A. F., ... Koaban, A. M. (2025). Comparative accuracy of electronic apex locators and conventional radiography for working length determination in permanent teeth: A systematic review. *Cureus, 17*(10), e93997. doi:10.7759/cureus.93997

AlRahabi, M. K., & Ghabbani, H. M. (2019). Influence and safety of electronic apex locators in patients with cardiovascular implantable electronic devices: A systematic review. *Libyan Journal of Medicine, 14*(1), 1547071. doi:10.1080/19932820.2018.1547071

Berman, L. H., & Hargreaves, K. M. (Eds.). (2020). *Cohen's pathways of the pulp* (12th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.

Bhagat, P. S., Hegde, V. R., Kawle, S., & Jain, P. B. (2023). Comparative evaluation of accuracy of different generations of electronic apex locator in determining the correct working length: A systematic review and meta-analysis. *Endodontology, 35*(3), 202–209. doi:10.4103/endo.endo_145_22

Bui, H.-A., Bui, M.-A., Huynh, T.-T.-T., Le, H.-L.-A., Phan, P.-D., Le, N.-T.-M., ... Lam, Q.-A. (2026). Accuracy of working length determination using endodontic motors with integrated electronic apex locators: An in vitro study. *Frontiers in Oral Health, 7*, 1885521. doi:10.3389/froh.2026.1885521

ElAyouti, A., Connert, T., Dummer, P., & Löst, C. (2022). A critical analysis of research methods and experimental models to study working length determination and the performance of apex locators: A narrative review with recommendations for the future. *International Endodontic Journal, 55*(Suppl. 2), 281–294. doi:10.1111/iej.13738

Golkar, S., Khademi, A., Saatchi, A., Ghorani, A., & Iranmanesh, P. (2025). Factors influencing the accuracy of electronic apex locators: A scoping review. *Dental Research Journal, 22*, 26. doi:10.4103/drj.drj_634_23

Gordon, M. P. J., & Chandler, N. P. (2004). Electronic apex locators. *International Endodontic Journal, 37*(7), 425–437. doi:10.1111/j.1365-2591.2004.00835.x

Kaur, G., Thomas, A. R., Samson, R. S., Varghese, E., Ponraj, R. R., Nagraj, S. K., ... Srivastava, K. C. (2024). Efficacy of electronic apex locators in comparison with intraoral radiographs in working length determination: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health, 24*, 532. doi:10.1186/s12903-024-04259-w

Koç, S., Harorlı, H., & Kuştarcı, A. (2024). Comparative evaluation of the accuracy of electronic apex locators and cone-beam computed tomography in detection of root canal perforation and working length during endodontic retreatment. *BMC Oral Health, 24*, 953. doi:10.1186/s12903-024-04713-9

La Rosa, G. R. M., Angjelova, A., Jovanova, E., Apostolska, S., Santos, J. M., & Pedullà, E. (2025). Integrated electronic apex locators for determining working length: A systematic review of in-vitro studies. *Odontology, 113*(3), 918–929. doi:10.1007/s10266-024-01039-4

León-López, M., Cabanillas-Balsera, D., Areal-Quecuty, V., Martín-González, J., Jiménez-Sánchez, M. C., Saúco-Márquez, J. J., ... Segura-Egea, J. J. (2021). Influence of coronal preflaring on the accuracy of electronic working length determination: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine, 10*(13), 2760. doi:10.3390/jcm10132760

Malkhassian, G., Plazas, A., & Nahmias, Y. (2012). Electronic apex locators and conventional radiograph in working length measurement. In B. Basrani (Ed.), *Endodontic radiology* (2nd ed., pp. 218–234). Ames, IA: Wiley-Blackwell. doi:10.1002/9781119421689.ch14

Nasiri, K., & Wrbas, K. T. (2022). Accuracy of different generations of apex locators in determining working length: A systematic review and meta-analysis. *The Saudi Dental Journal, 34*(1), 11–20. doi:10.1016/j.sdentj.2021.09.020

Nekoofar, M. H., Ghandi, M. M., Hayes, S. J., & Dummer, P. M. H. (2006). The fundamental operating principles of electronic root canal length measurement devices. *International Endodontic Journal, 39*, 595–609. doi:10.1111/j.1365-2591.2006.01131.x

Osaki, R. B., Sales de Oliveira-Neto, R., de Luca, G. N. R., da Silva, R. G., da Silva, G. F., de Vasconcelos, B. C., ... Duarte, M. A. H. (2026). In vitro assessment of integrated apex locator systems: Working length accuracy, operational parameters, and mechanical effects on NiTi instruments. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry, 18*(7), e921-e928. doi:10.4317/jced.64103

Patel, S., & Barnes, J. J. (Eds.). (2013). *The principles of endodontics* (2nd ed.). Oxford, England: Oxford University Press.

Pisano, M., Sangiovanni, G., Frucci, E., Scorziello, M., De Benedetto, G., & Iandolo, A. (2024). Evaluation of the accuracy of electronic apex locators in modern endodontics: An umbrella review. *Medicina, 60*(10), 1709. doi:10.3390/medicina60101709

Shekarbaghani, S. A., Bolhari, B., & Khalilak, Z. (2024). The effect of different root canal irrigations on the accuracy of apex locators: A systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry, 16*(12), e1538-e1546. doi:10.4317/jced.62049

Singh, H., & Kapoor, P. (2019). Generations of apex locators: Which generation are we in? *Stomatological Disease and Science, 3*, 4. doi:10.20517/2573-0002.2018.16

Sultan, M. U., Anas, M., Mansur, A., & Amin, J. H. J. (2026). Effect of working length determination on postoperative pain using electronic apex locator

versus radiographic method: A systematic review of randomized control trials. *The Saudi Dental Journal, 38*, 64. doi:10.1007/s44445-026-00158-8

Tampelini, F. G., Coelho, M. S., Rios, M. A., Fontana, C. E., Pedro Rocha, D. G., Pinheiro, S. L., & Bueno, C. E. S. (2017). In vivo assessment of accuracy of Propex II, Root ZX II, and radiographic measurements for location of the major foramen. *Restorative Dentistry & Endodontics, 42*(3), 200–205. doi:10.5395/rde.2017.42.3.200

Teja, K. V., Vasundhara, K. A., Solete, P., & Rossi-Fedele, G. (2025). Accuracy of apex locator integrated endomotors in estimating working length in the presence of endodontic irrigants: An ex vivo study. *Australian Endodontic Journal, 51*, 555–562. doi:10.1111/aej.70002

Vitali, F. C., Santos, P. S., Cardoso, M., Massignan, C., Garcia, L. F. R., Bortoluzzi, E. A., & Teixeira, C. S. (2022). Are electronic apex locators accurate in determining working length in primary teeth pulpectomies? A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *International Endodontic Journal, 55*, 989–1009. doi:10.1111/iej.13798

BÖLÜM 49

Apeksifikasyon: İmmatür Nekrotik Daimi Dişlerde Güncel Yaklaşımlar ve Klinik Uygulamalar

Hasan Uyanık[1]

[1] Uzm. Dt., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Rize, TÜRKİYE, ORCID: 0009-0002-3991-4611

1. Giriş

1.1. Apeksifikasyonun Tanımı ve Amacı

İmmatür daimi bir dişte pulpa nekrozu, yalnızca açık apeks nedeniyle değil, kök gelişiminin tamamlanmamış olması nedeniyle de özel bir endodontik problemdir. Bu dişlerde apikal konstriksiyon bulunmayabilir, kanal duvarları ince olabilir ve kök uzunluğu gelişimini tamamlamamış olabilir (Rafter, 2005). Bu anatomi irrigasyon, kanal içi medikament ve dolgu materyallerinin apikal sınırlarının kontrolünü güçleştirir; ince kök duvarları ise uzun dönem mekanik riski artırır (Anjum, Brusevold, & Wigen, 2024; Chotvorrarak, Danwittayakorn, Banomyong, & Suksaphar, 2024).

Apeksifikasyonun amacı nekrotik pulpalı ve açık apeksli daimi bir dişte kök kanal dolgusunun kontrollü biçimde tamamlanabilmesi için apikal bir bariyer oluşturmaktır (Rafter, 2005). Bu bariyer geleneksel yöntemde kalsiyum hidroksit ile indüklenen biyolojik sert doku bariyeri, güncel yaklaşımda ise hidrolik kalsiyum silikat esaslı bir materyalle oluşturulan yapay apikal tıkaç olabilir (Bonte, Beslot, Boukpessi, & Lasfargues, 2015; Lin et al., 2016). Temel amaç enfeksiyonun kontrolü ve kanal dolgusunun apikalden taşmadan tamamlanabilmesidir.

Burada gerçekçi bir sınır çizilmelidir. Apeksifikasyonun görevi gelişimi durmuş kökü yeniden fizyolojik maturasyona sokmak değildir; geleneksel apeksifikasyondan sonra kök gelişimi genellikle sınırlı kalır (Diogenes, Simon, & Law, 2020; Murray, 2023). Rejeneratif endodontik tedaviler ise enfeksiyon kontrolüne ek olarak kök uzaması ve dentin duvar kalınlaşması gibi devam eden kök gelişimini hedefler (Pendse et al., 2025; Tewari et al., 2025). Bu nedenle apeksifikasyon başarılı olduğunda diş semptomsuz ve fonksiyonel kalabilse de gelişimsel eksiklik bütünüyle giderilmiş sayılmaz.

Apeksifikasyonda başarılı bir apikal bariyer elde edilmesi, tedavinin her açıdan başarılı olduğu anlamına gelmez. Periapikal enfeksiyonun iyileşmesi biyolojik kontrolü; apikal bariyerin yeterliliği teknik kontrolü ifade eder. Dişin uzun dönemde kırılmadan fonksiyonda kalması ise başlangıç kök anatomisi ve travma öyküsü gibi ek değişkenlerden etkilenir (Anjum et al., 2024; Chotvorrarak et al., 2024; Wikström, Brundin, Mohmud, Anderson, & Tsilingaridis, 2024). Özellikle çok immatür köklerde erken endodontik başarı, uzun dönem mekanik güvenceyle eş anlamlı değildir.

1.2. İmmatür Kökün Biyolojik Sorunu

Kök gelişimi, kron formasyonu tamamlandıktan sonra Hertwig epitel kök kını (HERS) ile apikal papilla arasındaki düzenli etkileşimle devam eder. Bu süreçte

kök uzar, apikal açıklık daralır ve radiküler dentin giderek kalınlaşır (Diogenes et al., 2020). Pulpa canlılığının erken dönemde kaybı, özellikle travma veya enfeksiyon apikal gelişimsel dokuları da etkilediğinde, bu süreci kesintiye uğratabilir ve diş geniş apikal açıklığı ile ince kök duvarlarıyla gelişimi durmuş bir anatomide kalabilir (Rafter, 2005).

İki temel durumdan dolayı klinik olarak güçlük vardır, apikal stopun bulunmaması ve kökün mekanik olarak zayıf olması. Apikal stopun yokluğu geleneksel obturasyonda materyalin periapikal dokulara taşma riskini artırır (Rafter, 2005). İnce dentin duvarları ise travma ve restoratif işlemler karşısında kırılganlığı artırır (Anjum et al., 2024; Chotvorrarak et al., 2024). Bu nedenle tedavi planında yalnız apikal kapanma değil, başlangıç kök gelişim düzeyi ve uzun dönem kırık riski de dikkate alınmalıdır (Kahler & Swain, 2025).

1.3. Apeksifikasyon, Apeksogenez ve Rejeneratif Tedavi

Apeksogenez, canlı pulpanın korunmasıyla fizyolojik kök gelişiminin sürdürülmesini hedefler; bu nedenle nekrotik pulpalı bir diş için uygun tanım değildir (Murray, 2023). Apeksifikasyon nekrotik pulpalı dişte apikal bariyer oluşturmayı amaçlarken, rejeneratif endodontik tedaviler enfeksiyon kontrolüne ek olarak devam eden kök gelişimini teşvik etmeyi hedefler (Diogenes et al., 2020; Tewari et al., 2025). Bu yaklaşımların ortak amacı immatür dişi korumaktır; biyolojik hedefleri aynı değildir.

Tedavi seçiminin pratik sonucu şudur: kök gelişimi neredeyse tamamlanmış, ancak apeksi açık bir dişte öngörülebilir bir apikal tıkaç yeterli olabilirken; çok kısa ve ince duvarlı bir kökte devam eden kök gelişimi potansiyeli daha değerli hâle gelir (Murray, 2023; Tewari et al., 2025). Buna karşılık rejeneratif tedavi her olguda uygulanabilir veya öngörülebilir değildir. Travmanın tipi, kalan koronal yapı, restoratif gereksinim, hasta uyumu ve klinik koşullar kararın parçasıdır (Kahler & Swain, 2025; Murray, 2023).

Apikal tıkaç, apikal kapanma ve kök gelişimi kavramlarını birbirinden ayırmak gerekir. Apikal tıkaç yerleştirilen bir dişte radyografik olarak açık apeksin kapatılmış olması biyolojik sert doku bariyeri geliştiği anlamına gelmez; benzer şekilde apikal açıklığın daralması da tek başına kök maturasyonunun sürdüğünü göstermez (Diogenes et al., 2020; Tewari et al., 2025).

2. Tanı ve Tedavi Planlaması

2.1. Pulpa ve Periapikal Durumun Belirlenmesi

Apeksifikasyon planlanmadan önce pulpa nekrozu doğrulanmalı ve periapikal durum değerlendirilmelidir. Travmatize immatür dişlerde klinik testlerin yorumu güç olabilir; yakın zamanda meydana gelmiş travmalarda geçici duyarlılık kaybı nekrozla karıştırılmamalıdır. Tanı, anamnez, klinik bulgular, duyarlılık testleri ve radyografik incelemenin birlikte değerlendirilmesine dayanmalıdır (Duncan et al., 2023; Krastl et al., 2021).

Apikal periodontitisin varlığı apeksifikasyona engel değildir, ancak dezenfeksiyonun önemini artırır. Başlangıçta ağrı, şişlik, sinüs traktı, perküsyon hassasiyeti veya periapikal radyolusensi bulunan olgularda tedavi başarısı yalnız apikal bariyerin varlığıyla değerlendirilmemelidir; semptomların ortadan kalkması ve periapikal iyileşme ayrı sonuç ölçütleridir (Anjum et al., 2024; Bonte et al., 2015).

2.2. Kök Gelişim Düzeyi ve Kırık Riski

Cvek sınıflaması kök gelişimini beş evrede tanımlar; evre I-IV immatür ve açık apeksli gelişim basamaklarını, evre V ise tamamlanmış kök gelişimini temsil eder. Açık apeksli evrelerde kök uzunluğu ve dentin kalınlığı gelişim ilerledikçe artar (Cvek, 1992). ESE S3 kılavuzu da immatür açık apeksli dişleri klinik karar sürecinde Cvek evre I-IV çerçevesinde ele almaktadır (Duncan et al., 2023). Erken gelişim aşamalarında dentin duvarları daha ince olduğu için mekanik kırılganlık da daha belirgindir.

Kök gelişim düzeyinin prognostik önemi uzun dönem verilerde de görülür. Cvek'in 885 lüksasyona uğramış nekrotik keseri değerlendirdiği retrospektif çalışmada servikal kök kırığı sıklığı kök gelişim düzeyiyle ilişkili bulunmuş; immatür dişlerde oran en az gelişmiş köklerde %77'den en çok gelişmiş köklerde %28'e kadar değişirken, matür dişlerde %2 olarak bildirilmiştir (Cvek, 1992). Daha güncel bir biyoseramik apeksifikasyon kohortunda 51 dişin %86,3'ünde tam iyileşme veya iyileşme bulguları saptanmış; beş dişte (%9,8) 1-6 yıl içinde kök kırığı meydana gelmiş ve kırıkların tamamı başlangıçta çok immatür kök gelişimine sahip dişlerde görülmüştür (Anjum et al., 2024). Apikal bariyerin başarılı şekilde oluşturulması, başlangıçtaki kök anatomisine bağlı uzun dönem riskleri ortadan kaldırmaz.

2.3. Tedavi Seçiminde Temel Sorular

Tedavi planı materyal seçimiyle başlamamalıdır. Önce pulpa durumu ve kök gelişim düzeyi belirlenmelidir (Duncan et al., 2023; Murray, 2023). Apikal açıklığın büyüklüğü, kök duvarlarının kalınlığı, travmaya bağlı ek hasar ve

restoratif gereksinimler ayrıca değerlendirilmelidir (Chotvorrarak et al., 2024; Krastl et al., 2021). Hasta uyumu ve estetik bölgede renklenme olasılığı da materyal ve seans planını etkileyebilir (Kahler & Swain, 2025; Murray, 2023).

Materyal seçimi tek başına yapılmaz; pulpa durumu, kökün gelişim düzeyi ve olguya özgü klinik koşullar birlikte değerlendirilir (Duncan et al., 2023; Krastl et al., 2021; Murray, 2023). Amaç tek bir 'en iyi materyal' bulmak değil, olguya uygun tedaviyi seçmektir.

Travmatize dişlerde değerlendirmeye yalnız pulpa ve apeks değil, travmanın periodontal ligament, kök yüzeyi ve apikal gelişimsel dokular üzerindeki etkileri de eklenir. Lüksasyon, intrüzyon veya avülsiyon bu dokuların birden fazlasını etkileyebilir. Bu nedenle aynı apikal açıklığa sahip iki dişten biri yalnız pulpa nekrozu nedeniyle, diğeri ise kombine travmatik hasar nedeniyle çok farklı uzun dönem prognoza sahip olabilir (Krastl et al., 2021; Wikström et al., 2024).

3. Kalsiyum Hidroksit ile Geleneksel Apeksifikasyon

3.1. Etki Mantığı ve Tarihsel Önemi

Kalsiyum hidroksit, apeksifikasyonun tarihsel gelişiminde temel materyaldir. Yüksek pH'ına bağlı antibakteriyel etkisi, nekrotik kanalın dezenfeksiyonuna katkı sağlarken apikal bölgede mineralize sert doku bariyeri oluşabileceği bir ortam oluşturur. Andreasen ve arkadaşları, apeksifikasyonun erken dönem başarısını hem apikal bariyer indüksiyonu hem de kalsiyum hidroksitin yüksek pH'a bağlı antibakteriyel etkisiyle ilişkilendirmiştir (Andreasen, Farik, & Munksgaard, 2002; Rafter, 2005).

Geleneksel yaklaşımda kanal kontrollü biçimde dezenfekte edilir, kalsiyum hidroksit kanal içine yerleştirilir ve radyografik kontrollerle bariyer oluşumu izlenir. Sert doku bariyeri klinik ve radyografik olarak yeterli kabul edildiğinde kalsiyum hidroksit uzaklaştırılır ve kanal kalıcı olarak doldurulur. Bu yöntem biyolojik bir bariyer oluşturması bakımından mantıklıdır; asıl bedeli ise zamandır (Rafter, 2005).

Kalsiyum hidroksitle oluşan bariyer histolojik olarak her zaman düzenli ve homojen değildir. Sert doku bariyeri kalsifiye doku ve sement benzeri yapılarla birlikte yumuşak doku inklüzyonları içerebilir (Diogenes et al., 2020). Bu nedenle bariyer oluşmuş olsa bile apikal dolgu sırasında aşırı kuvvet uygulanmamalı ve materyalin bariyer ötesine taşması önlenmelidir.

3.2. Uygulama ve Takip

İmmatür kökte mekanik preparasyon sınırlı tutulmalıdır; ince dentin duvarlarında gereksiz madde kaybı kırık riskini artırır. Dezenfeksiyonun ağırlığı

irrigasyona ve kanal içi medikasyona kayar. Kalsiyum hidroksit kanalın apikal kısmına kadar yerleştirilir ve iyi bir koronal geçici restorasyonla kanal dış ortamdan izole edilir (Duncan et al., 2023; Rafter, 2005).

Takiplerde amaç yalnız materyalin kanalda kalıp kalmadığını görmek değildir. Apikal bariyer oluşumu, periapikal radyolusensinin seyri, semptomların varlığı ve koronal sızdırmazlık birlikte değerlendirilmelidir. Klasik protokollerde birkaç aylık aralıklarla kontrol ve gerektiğinde medikament yenilenmesi önerilmiştir. Sert doku bariyeri hissedildiğinde veya radyografik olarak desteklendiğinde kalıcı obturasyona geçilir (Rafter, 2005).

3.3. Tedavi Süresinin Klinik Bedeli

Kalsiyum hidroksit apeksifikasyonunda apikal bariyerin oluşması aylar sürebilir. Rafter'ın derlemesinde farklı klinik serilerde bariyer oluşum süresi yaklaşık 5-20 ay arasında bildirilmiştir (Rafter, 2005). Lin ve arkadaşlarının meta-analizinde ise MTA ile karşılaştırıldığında kalsiyum hidroksit grubunda bariyer oluşumu anlamlı biçimde daha uzun sürmüş, klinik ve radyografik başarı oranlarında belirgin bir fark gösterilememiştir (Lin et al., 2016).

Bu nedenle kalsiyum hidroksitin temel sorunu başarısız olması değil, başarıya ulaşmanın uzun sürmesidir. Uzayan tedavi daha fazla randevu ve geçici restorasyona daha uzun süre bağımlılık anlamına gelir (Lin et al., 2016; Rafter, 2005). Çocuk ve adölesan hastalarda bu durum hasta uyumunu ve tedavinin tamamlanmasını etkileyebilecek klinik bir yük oluşturur (Murray, 2023).

Çocuk hastada seans sayısı yalnız konfor meselesi değildir. Her ek randevu geçici restorasyonun bütünlüğüne, aile ve hasta uyumuna ve yeni travma olasılığına bağımlılığı artırır. Tedavinin daha kısa sürede tamamlanabilmesi, özellikle çoklu randevulara uyumun güç olduğu çocuk hastalarda pratik bir avantajdır (Lin et al., 2016; Murray, 2023).

3.4. Kalsiyum Hidroksit ve Kök Kırığı Tartışması

Uzun süreli kalsiyum hidroksit kullanımının kök dentinini zayıflatabileceği düşüncesi endodontide uzun süre kabul görmüştür. Andreasen ve arkadaşlarının koyun dişlerinde yaptığı deneysel çalışmada, kalsiyum hidroksitle uzun süre temas eden immatür köklerin kırılma dayanımının zamanla azaldığı ve yaklaşık bir yıllık temasın belirgin dayanım kaybıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Andreasen et al., 2002). Aynı araştırma grubunun daha sonraki çalışmasında dört deney grubu değerlendirilmiş; kalsiyum hidroksitin 30 gün kullanılıp ardından MTA ile değiştirildiği grupta 100 günlük gözlem sonunda anlamlı dayanım kaybı saptanmamıştır (Andreasen et al., 2006).

Ancak bu ilişkiyi klinikte tek nedene indirgemek doğru değildir. Güncel kapsamlı değerlendirmeler, önceki deneysel çalışmaların model ve kontrol grupları bakımından önemli farklılıklar içerdiğini; immatür dişlerde kırığın asıl belirleyicilerinden birinin başlangıçtaki ince dentin duvarları olduğunu vurgulamaktadır. Başka bir deyişle kalsiyum hidroksit uzun süreli maruziyet için potansiyel bir risk faktörü olabilir, fakat zaten kırılgan olan kök anatomisi göz ardı edilmemelidir (Kahler & Swain, 2025).

Bonte ve arkadaşlarının randomize klinik çalışması bu tartışmaya klinik bir boyut eklemiştir. On iki aylık takipte kalsiyum hidroksit grubundaki 15 dişin dördünde koronal veya radiküler kırık bildirilirken MTA grubunda bu tür bir olay görülmemiştir. Çalışma küçük örneklemli olmakla birlikte, uzun tedavi süresinin kırılgan immatür kökte yarattığı ek riski göstermesi bakımından önemlidir (Bonte et al., 2015).

4. Hidrolik Kalsiyum Silikatlarla Apikal Tıkaç

4.1. Biyolojik Bariyerden Yapay Apikal Tıkaca Geçiş

MTA'nın apeksifikasyonda kullanıma girmesi tedavinin mantığını değiştirmiştir. Kalsiyum hidroksit yaklaşımında biyolojik sert doku bariyerinin oluşması beklenirken, MTA ile apikal bölgede doğrudan yapay bir tıkaç oluşturulur (Rafter, 2005). Böylece kalan kanal aynı veya sonraki seansta doldurulabilir ve tedavi süresi belirgin biçimde kısaltılabilir (Bonte et al., 2015; Lin et al., 2016).

Bu değişimin temel klinik avantajı 'daha yüksek başarı' iddiasından çok zaman kazanımıdır. Lin ve arkadaşlarının meta-analizinde MTA ve kalsiyum hidroksit arasında klinik başarı, radyografik başarı ve apikal bariyer oluşma oranı bakımından anlamlı fark bulunmazken, apikal bariyer için gereken süre MTA grubunda anlamlı biçimde daha kısa bulunmuştur (Lin et al., 2016).

Apikal tıkaçta aylar boyunca biyolojik bariyer oluşmasını beklemek gerekmez. Enfeksiyon kontrolü sağlandıktan sonra bariyer doğrudan oluşturulabilir ve kalan kanal boşluğu kalıcı olarak doldurulabilir. Böylece tedavinin tamamlanma zamanı hastanın biyolojik bariyer oluşturma hızına daha az bağımlı hâle gelir (Bonte et al., 2015; Lin et al., 2016).

4.2. Mineral Trioksit Agregat

MTA, iyi apikal sızdırmazlık, biyouyumluluk ve sert doku oluşumunu destekleyen özellikleri nedeniyle apeksifikasyon için en kapsamlı klinik kanıta sahip apikal tıkaç materyallerinden biridir. Bonte ve arkadaşlarının çalışmasında 12. ayda mineralize bariyer MTA grubunda %82,4, kalsiyum hidroksit grubunda %50 oranında gözlenmiştir; fark sınırda olmakla birlikte MTA lehine bir eğilim göstermiştir (Bonte et al., 2015).

MTA'nın uygulamadaki güçlükleri arasında manipülasyon, sertleşme süresi ve özellikle estetik bölgede renklenme potansiyeli yer alır (Li et al., 2026). Buna karşılık apikal tıkaç olarak kullanıldığında kök kanalının aylarca geçici tedavi altında tutulmasını gerektirmez (Bonte et al., 2015). Bu özellik, uzun süreli çoklu seanslara uyumun güç olabileceği çocuk ve adölesan hastalarda klinik açıdan önemlidir (Murray, 2023).

Materyalin apikal bölgede doğrudan sert bir bariyer oluşturması, obturasyon sırasında kontrol sağlar; ancak tıkacın kendisi kökü mekanik olarak olgunlaştırmaz. MTA ile başarılı apikal kapanma elde edilmiş bir dişte servikal dentin hâlâ ince olabilir. Bu nedenle endodontik başarı ile kökün kırılmaya karşı dayanıklılığı ayrı değerlendirilmelidir (Anjum et al., 2024; Chotvorrarak et al., 2024).

4.3. Biodentine ve Diğer Biyoseramik Materyaller

Biodentine, daha kısa sertleşme süresi ve klinik kullanım özellikleri nedeniyle apeksifikasyonda değerlendirilen kalsiyum silikat esaslı materyallerden biridir (Gerard & Gaur, 2025). MTA ile karşılaştırıldığında bazı formülasyonlarda daha düşük renklenme potansiyeli bildirilmiştir (Li et al., 2026). MTA ve Biodentine'ın apikal tıkaç olarak kullanıldığı klinik çalışmalarda her iki materyalle de tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir (Tolibah, Kouchaji, Lazkani, Ahmad, & Baghdadi, 2022).

MTA ile Biodentine arasındaki doğrudan klinik karşılaştırmalar, her iki materyalin de başarılı apikal bariyer tedavisi sağlayabildiğini göstermektedir. Tolibah ve arkadaşlarının randomize klinik çalışmasında immatür daimi birinci molarlarda MTA ve Biodentine grupları arasında 6 ve 12 aylık klinik ve radyografik sonuçlar bakımından belirgin bir üstünlük gösterilmemiştir (Tolibah et al., 2022). Yadav ve arkadaşlarının MTA, Biodentine ve kalsiyum fosfat simanını karşılaştırdığı randomize çalışmada da üç grupta klinik başarı %100 olarak bildirilmiş; bazı radyografik sonuçlarda kalsiyum fosfat simanı lehine bulgular elde edilmiştir (Yadav et al., 2020). Bu veriler, kısa dönem sonuçlardan tek bir materyal için evrensel üstünlük çıkarılamayacağını gösterir.

Gerard ve Gaur'un kapsam belirleme derlemesinde Biodentine ve MTA ile ilgili in vitro çalışmaların apikal sızdırmazlık ve kırılma dayanımı bakımından çelişkili sonuçlar verdiği, klinik çalışmalarda ise her iki materyalle de tatmin edici periradiküler iyileşme elde edildiği belirtilmiştir. Biodentine'ın kısa sertleşme süresi çocuk hastalarda tek seanslı yaklaşım için pratik bir üstünlük sağlayabilir; ancak uzun dönem klinik karşılaştırmalar hâlâ sınırlıdır (Gerard & Gaur, 2025).

Yeni biyoseramik materyaller için kanıt daha da sınırlıdır. EndoSequence benzeri materyallerin MTA ve kalsiyum hidroksitle karşılaştırıldığı sistematik derlemelerde klinik başarıların genel olarak benzer olduğu, ancak veri sayısının azlığı nedeniyle kesin materyal üstünlüğü kurulamadığı bildirilmiştir.

Laboratuvar koşullarında avantajlı görünen bir materyalin klinikte de daha başarılı olacağı varsayılmamalıdır (Li et al., 2026; Shaik et al., 2021).

'Biyoseramik' terimi tek ve homojen bir materyal grubunu ifade etmez. Klinikte geniş bir üst terim olarak farklı kalsiyum silikat formülasyonlarını aynı başlık altında toplar. Sertleşme mekanizması, radyopaklaştırıcı, viskozite, sertleşme süresi ve renklenme potansiyeli ürünler arasında değişebilir. Bu nedenle çalışmalarda ticari materyalin adı ve formülasyonu mümkün olduğunca açık belirtilmelidir (Gerard & Gaur, 2025; Li et al., 2026).

4.4. Apikal Tıkaç Kalınlığı ve Yerleştirme

Apikal tıkaç yeterli kalınlıkta ve boşluksuz olmalıdır. Klinik kaynaklarda 3-5 mm aralığında apikal bariyerler kullanılmış, birçok güncel protokolde yaklaşık 4-5 mm'lik tıkaç hedeflenmiştir (Chauhan et al., 2025; Chotvorrarak et al., 2024). Bununla birlikte tıkaç kalınlığı tek başına başarı ölçütü değildir; materyalin apikal bölgede homojen ve kontrollü yerleştirilmesi, taşkınlıktan kaçınılması ve adaptasyonun radyografik olarak doğrulanması da önemlidir.

Açık apeksin çok geniş olduğu olgularda materyali taşıyacak apikal bir matriks kullanılabilir. Bunun amacı biyoseramiğin periapikal dokulara kontrolsüz taşmasını azaltmaktır. Ancak her olguda matriks zorunlu değildir; apikal anatomi, kanama kontrolü ve materyalin taşıma özellikleri karar üzerinde etkilidir (Chauhan et al., 2025; Chotvorrarak et al., 2024).

Tablo 1. Apeksifikasyon yaklaşımlarının temel özellikleri

Yaklaşım	Temel amaç	Başlıca avantaj	Başlıca sınırlılık
Uzun süreli $Ca(OH)_2$	Biyolojik sert doku bariyeri oluşturmak	Uzun klinik deneyim; yüksek başarı bildirimi	Aylar süren tedavi, çoklu seans, geçici restorasyona bağımlılık; kırık tartışması
MTA apikal tıkaç	Yapay apikal bariyer oluşturmak	Tedavi süresini kısaltır; güçlü klinik kanıt	Manipülasyon ve renklenme potansiyeli
Biodentine / diğer hidrolik kalsiyum silikat simanları	Yapay apikal bariyer oluşturmak	Kısa sertleşme süresi; bazı materyallerde daha düşük renklenme	Uzun dönem doğrudan karşılaştırmalı kanıt daha sınırlı
Rejeneratif endodontik tedavi	Enfeksiyon kontrolü yanında kök gelişimini teşvik etmek	Kök uzunluğu ve duvar kalınlığında artış potansiyeli	Protokol duyarlılığı, değişken biyolojik yanıt; her olguya uygun değil

Kaynak: Rafter (2005), Lin et al. (2016), Tolibah et al. (2022), Tewari et al. (2025), Li et al. (2026) ve Diogenes et al. (2020) temel alınarak hazırlanmıştır.

5. Klinik Uygulamanın Temel Basamakları

5.1. Asepsi, İzolasyon ve Dezenfeksiyon

Apeksifikasyonda başarı apikal tıkacın kendisinden önce başlar. Nekrotik kanalın mikrobiyal yükünün azaltılması tedavinin temel hedefidir; koferdam izolasyonu, aseptik çalışma ve koronal sızdırmazlık bu nedenle önem taşır (Duncan et al., 2023). İyi yerleştirilmiş bir apikal tıkaç, yetersiz dezenfeksiyonun sonuçlarını tek başına telafi edemez.

İmmatür kökte mekanik enstrümantasyon konservatif tutulmalıdır. İnce dentin duvarlarında gereksiz madde kaybından kaçınılırken dezenfeksiyonun ağırlığı kontrollü irrigasyon ve gerektiğinde kanal içi medikasyona verilir (Duncan et al., 2023; Rafter, 2005).

İrrigantın açık apeksten taşma riski nedeniyle iğnenin kanala sıkışmadan ve çalışma boyunun gerisinde kullanılması önemlidir (Duncan et al., 2023). Kaynaklar arasında sodyum hipoklorit konsantrasyonları ve ayrıntılı protokoller değiştiğinden tek bir konsantrasyonu evrensel apeksifikasyon standardı olarak sunmak uygun değildir. Temel amaç yeterli dezenfeksiyon sağlarken apikal dokulara taşkınlığı önlemektir.

5.2. Kanal İçi Medikasyon

Apikal tıkaç tedavilerinde kalsiyum hidroksit uzun dönem bariyer oluşturmak için değil, kısa süreli dezenfeksiyon amacıyla da kullanılabilir. Bu ayrım önemlidir. Andreasen ve arkadaşlarının deneysel verileri, kalsiyum hidroksitin 30 gün kullanılıp ardından MTA ile değiştirilmesinin uzun süreli maruziyete göre kök dayanımı açısından daha güvenli olabileceğini düşündürmektedir (Andreasen et al., 2006).

Kanal içi medikasyon süresi enfeksiyon bulgularına ve klinik protokole göre değişebilir. Persiste eksudasyon veya aktif enfeksiyon varlığında apikal tıkaç yerleştirilmeden önce enfeksiyon kontrolünün sağlanması gerekir (Duncan et al., 2023). Asemptomatik ve kuru bir kanalda gereksiz çoklu seanslar ise tedaviyi uzatır (Rafter, 2005).

5.3. Apikal Tıkacın Yerleştirilmesi

Kanal kurutulduktan sonra biyoseramik materyal küçük artımlar hâlinde apikal bölgeye taşınır ve uygun bir tıkayıcı ile nazikçe adapte edilir. Amaç apikal anatomiyi dolduran, boşluksuz ve yeterli kalınlıkta bir tıkaç oluşturmaktır. Materyalin periapikal dokulara aşırı taşması önlenmeli; tıkaç kalınlığı ve konumu radyografik olarak doğrulanmalıdır (Chauhan et al., 2025; Chotvorrarak et al., 2024).

Bu aşamada büyütme ve iyi aydınlatma uygulama güvenliğini artırır. Özellikle geniş açık apekslerde materyalin kanal duvarlarına yapışması, tıkacın

koronalde kalması veya apikalden taşması gibi sorunlar görülebilir. Yerleştirme tekniği materyalin biyolojik özellikleri kadar önemlidir (Chotvorrarak et al., 2024).

Apikal tıkacın kalınlığı tek başına yeterli değildir; homojenlik ve kanal duvarlarına adaptasyon da değerlendirilmelidir. Klinik kayıtta kalınlığın yanı sıra adaptasyon, taşkınlık, apikal matriks kullanımı ve radyografik görünüm de not edilmelidir (Chauhan et al., 2025; Chotvorrarak et al., 2024).

5.4. Sertleşme, Obturasyon ve Koronal Restorasyon

Apikal tıkaç sertleştikten veya yeterli ilk stabiliteye ulaştıktan sonra kalan kanal uygun bir obturasyon tekniğiyle doldurulur. İnce kök duvarları nedeniyle aşırı kompaksiyon kuvvetlerinden kaçınılması gerekir (Chotvorrarak et al., 2024; Rafter, 2005).

Koronal restorasyon apeksifikasyonun ayrılmaz bir parçasıdır. Uzun dönem risk yalnız endodontik enfeksiyonla sınırlı değildir; ince servikal kök ve yeni travma mekanik komplikasyonlara yol açabilir (Anjum et al., 2024; Chotvorrarak et al., 2024). Özellikle travmatize anterior dişlerde kalan diş dokusu ve restoratif gereksinimler tedavi planının başında değerlendirilmelidir.

Restorasyon planı ayrıca gelecekteki yeniden tedavi olasılığını da dikkate almalıdır. Kökün güçlendirilmesi amacıyla kanalın genişletilmesi veya derin post preparasyonu yapılması, ince dentin duvarlarının daha da zayıflamasına neden olabilir. Bu nedenle restoratif kazanç ile dentin koruma arasında denge kurulmalıdır (Chotvorrarak et al., 2024).

Tablo 2. Apikal tıkaç apeksifikasyonunda klinik uygulama basamakları

Basamak	Klinik amaç
1. Tanı ve kök maturasyonunun değerlendirilmesi	Pulpa nekrozu, apikal açıklık, kök duvar kalınlığı ve periapikal durumun belirlenmesi
2. Koferdam ve aseptik giriş	Koronal kontaminasyonu önlemek
3. Konservatif mekanik temizleme + irrigasyon	İnce kök duvarlarını korurken mikrobiyal yükü azaltmak
4. Gerektiğinde kısa süreli kanal içi medikasyon	Aktif enfeksiyon/eksudasyonu kontrol etmek
5. Apikal tıkaç yerleştirme	Yaklaşık 4-5 mm kontrollü apikal bariyer oluşturmak
6. Radyografik kontrol	Tıkacın kalınlığını, konumunu ve taşkınlığı değerlendirmek
7. Kanalın geri kalanının doldurulması	Kalıcı kanal dolgusu ve koronal sızdırmazlık sağlamak
8. Restoratif güçlendirme ve takip	Kırık, yeniden enfeksiyon ve yeni travma riskini azaltmak

Kaynak: Rafter (2005), Krastl et al. (2021), Chotvorrarak et al. (2024) ve Diogenes et al. (2020) temel alınarak hazırlanmıştır.

6. Başarı Nasıl Değerlendirilmelidir?

6.1. Klinik Başarı ve Radyografik İyileşme

Apeksifikasyonda 'başarı' tek bir ölçüt değildir. Ağrı, şişlik, sinüs traktı ve perküsyon hassasiyetinin olmaması klinik başarıyı; periapikal radyolusensinin küçülmesi veya kaybolması radyografik iyileşmeyi ifade eder (Bonte et al., 2015). Apikal bariyer, diş sağkalımı ve kök kırığı ise ayrı sonuç alanlarıdır (Anjum et al., 2024; Tewari et al., 2025).

Çalışmaların başarı tanımları farklı olduğundan tek bir yüzdelik değeri materyalin mutlak başarısı gibi yorumlamak yanıltıcı olabilir. Bazı çalışmalar semptomsuzluğu, bazıları periapikal indeks (PAI) skorunu, bazıları ise apikal kapanmayı sonuç ölçütü olarak kullanmıştır (Asgary, Shamszadeh, Nosrat, Aminoshariae, & Sabeti, 2024; Tewari et al., 2025). Bu heterojenlik, sistematik derlemelerde kanıt kesinliğini azaltan başlıca sorunlardan biridir (Li et al., 2026).

Klinik başarı, radyografik iyileşme, apikal bariyer, diş sağkalımı, kırık ve renklenme aynı sonuç başlığı altında değerlendirilmemelidir. Özellikle araştırmalarda pay/payda değerlerinin ve takip süresinin birlikte verilmesi, farklı çalışmaların daha anlamlı karşılaştırılmasını sağlar (Asgary et al., 2024; Tewari et al., 2025).

6.2. Apikal Kapanma ile Kök Maturasyonu Aynı Değildir

Radyografide apikal açıklığın daralması olumlu bir bulgudur; ancak bu, kökün fizyolojik gelişimini tamamladığı anlamına gelmez. Kök maturasyonu kök uzunluğunda artış, kanal duvarlarında kalınlaşma ve apikal kapanmanın birlikte değerlendirilmesini gerektirir (Diogenes et al., 2020). Apeksifikasyon bu devam eden gelişimi güvenilir biçimde sağlamaz; rejeneratif tedavilerde ise kök uzunluğu ve duvar kalınlığında daha fazla artış bildirilmektedir (Pendse et al., 2025; Tewari et al., 2025).

Klinik ve periapikal iyileşme iki yaklaşımda da yüksek olabilir; fakat devam eden kök gelişimi açısından rejeneratif tedaviler genellikle daha avantajlıdır. Bu nedenle 'apikal kapanma' sonucu 'kök gelişimi' başlığı altında raporlanmamalıdır (Pendse et al., 2025; Tewari et al., 2025).

6.3. Diş Sağkalımı

Kısa dönem iyileşme, uzun dönem diş sağkalımının eş anlamlısı değildir. Wikström ve arkadaşlarının 20 yıllık çalışmasında travmatize immatür nekrotik keserlerde medyan sağkalım süresi kalsiyum hidroksit apeksifikasyonunda 10 yıl, MTA apeksifikasyonunda 16,1 yıl olarak bildirilmiştir. Avülsiyon ve postoperatif yüksek PAI skoru da sağkalımı olumsuz etkileyen değişkenler arasındadır (Wikström et al., 2024).

Bu verilerin pratik sonucu, takiplerin yalnız periapikal lezyon kaybolduğunda sonlandırılmaması gerektiğidir. Kök kırığı gibi mekanik komplikasyonlar yıllar sonra ortaya çıkabilir (Anjum et al., 2024; Wikström et al., 2024). Travmatize immatür dişlerde restoratif bütünlük ve yeni travma riski de uzun dönem bakımın parçasıdır (Chotvorrarak et al., 2024).

Uzun dönem kontrolde 'başarılı ama riskli' diş kavramı yararlıdır. Semptomsuz ve periapikal olarak iyileşmiş bir diş, başlangıçta çok ince servikal köke sahipse mekanik risk taşımaya devam edebilir (Anjum et al., 2024; Wikström et al., 2024). Bu olgularda takip ve restoratif yaklaşım, yalnız endodontik iyileşmeye değil mekanik risk profiline göre de planlanmalıdır (Chotvorrarak et al., 2024).

7. Komplikasyonlar

7.1. Kök Kırığı ve Servikal Kırık

İmmatür dişlerin önemli uzun dönem sorunlarından biri kök veya servikal kırıktır. Başlangıçtaki ince dentin duvarları temel mekanik risk faktörüdür (Anjum et al., 2024; Chotvorrarak et al., 2024). Kalsiyum hidroksitin uzun süreli kullanımının bu riske ek katkısı tartışmalı olmakla birlikte, mevcut deneysel veriler uzun maruziyetin dentin dayanımını azaltabileceğini düşündürmektedir (Kahler & Swain, 2025).

MTA apeksifikasyonu kırık sorununu tamamen ortadan kaldırmaz. Chotvorrarak ve arkadaşları, başarılı MTA apeksifikasyonu sonrasında bile özellikle ince kök duvarlarına sahip travmatize anterior dişlerde intraradiküler güçlendirme gereksiniminin değerlendirilmesini önermektedir. Amaç apikal tedaviyi güçlendirmek değil, servikal kökün mekanik dayanıklılığını korumaktır (Chotvorrarak et al., 2024).

7.2. Renklenme

Estetik bölgedeki immatür anterior dişlerde renklenme materyal seçimini etkileyebilir. MTA, özellikle bazı formülasyonlarda, diş renklenmesiyle ilişkilendirilmiştir. Li ve arkadaşlarının 2026 meta-analizinde alternatif biyoseramiklerde renklenme oranı beyaz mineral trioksit agregata (WMTA) göre daha düşük bulunmuştur; ancak bu sonuç farklı klinik protokollerin birlikte değerlendirilmesinden elde edilmiştir (Li et al., 2026).

Özellikle maksiller anterior bölgede renk stabilitesi, klinik ve radyografik başarıdan ayrı değerlendirilmelidir. Klinik ve radyografik olarak başarılı bir tedavi, belirgin koronal renklenme nedeniyle hasta açısından tatmin edici olmayabilir (Li et al., 2026; Murray, 2023).

Renklenmenin kaynağı yalnız apikal tıkaç değildir. Koronal bariyer materyali, kanal içi medikamentler ve dentinle temas eden materyaller de estetik sonucu

etkileyebilir. Bu nedenle anterior bölgede kullanılan tüm materyaller birlikte değerlendirilmelidir (Diogenes et al., 2020; Li et al., 2026).

7.3. Taşkınlık ve Apikal Kontrol

Geniş açık apeks materyalin periapikal dokuya taşma riskini artırır. Apikal matriks kullanımı, küçük artımlarla yerleştirme ve radyografik kontrol bu riski azaltabilir. Küçük miktarda taşkın materyal her zaman klinik başarısızlık anlamına gelmez; ancak amaç, apikal bariyeri kanal sınırları içinde oluşturmaktır (Chauhan et al., 2025; Chotvorrarak et al., 2024).

8. Karşılaştırmalı Kanıtın Klinik Yorumu

8.1. Başarıdan Çok Tedavi Süresi

Kalsiyum hidroksit ile hidrolik kalsiyum silikatlar arasındaki en tutarlı fark, genel başarı oranından çok tedavinin tamamlanma süresidir. Sistematik derlemelerde MTA ile kalsiyum hidroksit arasında klinik veya radyografik başarı bakımından tutarlı bir üstünlük gösterilememiş, buna karşılık apikal bariyer oluşturma süresi MTA ile daha kısa bulunmuştur (Lin et al., 2016; Shaik et al., 2021). Randomize klinik veriler bu zaman avantajını desteklemektedir (Bonte et al., 2015). Sabu ve Ramesh'in 60 hastalık randomize çalışmasında da MTA ve Biodentine ile apikal kapanma kalsiyum hidroksite göre daha hızlı gerçekleşmiştir; çalışma uzun dönem materyal üstünlüğünü değerlendirmemektedir (Sabu & Ramesh, 2026).

Bu nedenle güncel klinik yaklaşımda uzun süreli kalsiyum hidroksit apeksifikasyonundan hidrolik kalsiyum silikat tıkaçlara geçişin temel gerekçesi, biyolojik hedefi daha kısa ve daha kontrollü bir tedavi sürecinde sağlayabilmektir. Kalsiyum hidroksit kısa süreli kanal içi medikasyon amacıyla kullanılabilir; aylar boyunca apikal bariyer beklemek için kullanılması ise çoklu randevu ve geçici restorasyona bağımlılık oluşturur (Andreasen et al., 2006; Kahler & Swain, 2025).

8.2. MTA, Biodentine ve Yeni Biyoseramikler

MTA ile Biodentine'ı doğrudan karşılaştıran klinik çalışmalar her iki materyalle de yüksek kısa dönem başarı elde edilebildiğini göstermektedir; mevcut veriler tutarlı bir klinik üstünlük ortaya koymamaktadır (Tolibah et al., 2022; Yadav et al., 2020). Biodentine'ın daha kısa sertleşme süresi ve bazı formülasyonlarda daha düşük renklenme potansiyeli materyal seçiminde pratik avantaj oluşturabilir (Gerard & Gaur, 2025; Li et al., 2026).

Yeni biyoseramikler için klinik veri tabanı daha sınırlıdır. Sistematik derlemeler yüksek başarı oranları bildirse de doğrudan karşılaştırmalar az, örneklemler küçük ve kanıt kesinliği birçok sonuç için düşük veya çok düşüktür

(Li et al., 2026; Shaik et al., 2021). Bu nedenle laboratuvar özelliklerindeki üstünlükler klinik üstünlük olarak doğrudan yorumlanmamalıdır.

Mevcut veriler, kullanılan materyalin prognozu tek başına açıklamadığını göstermektedir. Başlangıç kök gelişimi ve uzun dönem mekanik risk prognozu etkiler (Anjum et al., 2024; Wikström et al., 2024). Enfeksiyon kontrolü, tedavi protokolü ve takip farklılıkları da sonuçların yorumunu etkileyebilir (Tewari et al., 2025).

Tablo 3. Seçilmiş karşılaştırmalı kanıtlardan öne çıkan sonuçlar

Çalışma	Karşılaştırma	Öne çıkan sonuç
Bonte et al., 2015	MTA vs $Ca(OH)_2$	12 ayda mineralize bariyer MTA %82,4; $Ca(OH)_2$ %50. $Ca(OH)_2$ grubunda 4 kırık.
Lin et al., 2016	MTA vs $Ca(OH)_2$	Klinik/radyografik başarı benzer; bariyer oluşum süresi MTA ile anlamlı daha kısa.
Tolibah et al., 2022	MTA vs Biodentine	Her iki materyalle tatmin edici klinik ve radyografik sonuç; belirgin üstünlük yok.
Anjum et al., 2024	Biyoseramik apeksifikasyon	%86,3 tam iyileşme/iyileşme; %9,8 kök kırığı, kırıklar çok immatür köklerde.
Wikström et al., 2024	$Ca(OH)_2$ vs MTA uzun dönem	Medyan sağkalım $Ca(OH)_2$ 10 yıl, MTA 16,1 yıl; avülsiyon ve yüksek postoperatif PAI olumsuz.
Tewari et al., 2025	Rejeneratif endodontik tedavi (RET) vs apeksifikasyon	Başarı ve sağkalım çoğunlukla benzer; RET kök uzaması ve duvar kalınlaşmasında avantajlı.
Li et al., 2026	Beyaz MTA (WMTA) ve alternatif biyoseramikler	Yüksek başarı; alternatif biyoseramiklerde daha düşük renklenme; kanıt kesinliği değişken.
Sabu & Ramesh, 2026	MTA vs Biodentine vs $Ca(OH)_2$	MTA ve Biodentine ile apikal kapanma $Ca(OH)_2$'ye göre daha hızlı; uzun dönem materyal üstünlüğü değerlendirilmedi.

Kaynak: Bonte et al. (2015), Lin et al. (2016), Tolibah et al. (2022), Anjum et al. (2024), Wikström et al. (2024), Tewari et al. (2025), Li et al. (2026) ve Sabu & Ramesh (2026).

9. Apeksifikasyon ve Rejeneratif Endodonti

9.1. Ortak Hedef ve Farklı Biyolojik Beklenti

Apeksifikasyon ve rejeneratif endodontik tedavinin (RET) ilk hedefi enfeksiyonu kontrol etmek ve dişi ağızda tutmaktır. Klinik başarı ve periapikal iyileşme bakımından iki yaklaşımın sonuçları çoğu sentezde benzerdir (Pendse et al., 2025; Tewari et al., 2025). İki yaklaşımın ayrıldığı nokta, tedaviden sonra kökten ne beklendiğidir. Apeksifikasyon apikal bariyer oluştururken RET devam eden kök gelişimini teşvik etmeyi amaçlar (Diogenes et al., 2020).

Tewari ve arkadaşlarının şemsiye derlemesinde RET ve apeksifikasyon için başarı ve sağkalım oranları genel olarak %85'in üzerinde ve çoğu karşılaştırmada benzer bulunmuştur. Buna karşılık kök uzunluğu ve kök duvar kalınlığındaki artış RET lehinedir. Yazarlar bu sonuçların dayandığı kanıt kalitesinin çoğunlukla düşük veya çok düşük olduğunu vurgulamıştır (Tewari et al., 2025).

Pendse ve arkadaşlarının 2025 meta-analizinde RET ile MTA apeksifikasyonu arasında klinik başarı farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir; RET kök uzunluğu, kök genişliği ve apikal çapın azalması açısından daha fazla radyografik gelişim göstermiştir (Pendse et al., 2025). Benzer yönde, Sun ve Zhu'nun retrospektif karşılaştırmalı çalışmasında 12 ayda revaskülarizasyon grubunda kök uzunluğu ve kanal duvar kalınlığındaki artış apeksifikasyon grubundan daha fazla bulunmuştur; çalışma randomize olmadığından bu bulgu nedensel üstünlük olarak yorumlanmamalıdır (Sun & Zhu, 2026).

9.2. Hangi Olguda Apeksifikasyon?

Rejeneratif tedavilerin kullanıma girmesi, apeksifikasyonu gereksiz bir tedavi hâline getirmemiştir. Kök gelişimi ileri evrede olan ve asıl sorunu apikal kontrol olan dişlerde yapay apikal tıkaç uygun bir seçenek olabilir (Murray, 2023; Tewari et al., 2025). Hasta uyumu, restoratif gereksinimler ve uygulanabilirlik gibi klinik etkenler de tedavi seçimini etkiler (Kahler & Swain, 2025; Murray, 2023).

Apeksifikasyonda tedavinin ne zaman tamamlanacağı daha öngörülebilirdir. Apikal tıkaç radyografik olarak doğrulanabilir ve kalan kanal aynı tedavi planı içinde kalıcı olarak doldurulabilir. Rejeneratif tedavide ise kök gelişiminin derecesi ve zamanlaması biyolojik yanıtın değişkenliğine daha fazla bağlıdır (Murray, 2023; Tewari et al., 2025).

Çok immatür köklerde devam eden gelişimin sağlayacağı mekanik kazanç daha değerlidir. Cvek evre I-III daha erken kök gelişim basamaklarını, evre IV ise kök uzunluğunun büyük ölçüde tamamlandığı ancak apeksin hâlâ açık olduğu daha ileri immatür evreyi ifade eder (Cvek, 1992). Bu nedenle erken gelişim evrelerinde RET'in kök maturasyonu potansiyeli klinik olarak daha anlamlı olabilir; karar olgunun diğer özellikleriyle birlikte verilmelidir (Duncan et al., 2023; Murray, 2023). Travmanın apikal papilla ve HERS üzerindeki etkisi

nedeniyle rejeneratif yanıtın her olguda aynı olmayacağı da göz önünde bulundurulmalıdır (Diogenes et al., 2020).

9.3. Karar Vermede Aşırı Basitleştirmeden Kaçınma

RET ile apeksifikasyon arasında yalnızca hastanın yaşına göre seçim yapmak uygun değildir. Kronolojik yaştan çok kökün gelişim düzeyi ve klinik gereksinimler dikkate alınmalıdır (Murray, 2023; Tewari et al., 2025). Aynı yaştaki iki hastanın kök anatomisi, travma öyküsü ve restoratif gereksinimi farklı olabilir.

10. Uzun Dönem Prognoz ve Kökün Güçlendirilmesi

10.1. Başarılı Apeksifikasyondan Sonra Kök Neden Hâlâ Risk Altındadır?

Apikal bariyer oluşturmak kökü kalınlaştırmaz. Özellikle travmanın kök gelişiminin erken evresinde meydana geldiği dişlerde servikal dentin ince kalabilir (Anjum et al., 2024). Bu nedenle periapikal iyileşme tamamlanmış ve kanal tedavisi teknik olarak başarılı olsa bile yeni travma veya yüksek oklüzal yük mekanik komplikasyonla sonuçlanabilir (Chotvorrarak et al., 2024; Wikström et al., 2024).

Wikström ve arkadaşlarının uzun dönem verileri, sağkalımın yalnız kullanılan apeksifikasyon tekniğiyle değil, travmanın tipi ve postoperatif periapikal durumla da ilişkili olduğunu göstermektedir. Avülsiyon olgularında sağkalım daha kısa bulunmuştur. Bu durum, prognozun materyal seçiminin ötesinde olduğunu vurgular (Wikström et al., 2024).

Periapikal iyileşmenin kalitesi uzun dönem prognozla ilişkilidir. Wikström ve arkadaşlarının gözlemsel verilerinde postoperatif yüksek PAI skoru daha kısa sağkalımla ilişkili değişkenler arasındadır (Wikström et al., 2024). Bu ilişki nedensellik kanıtı değildir; ancak takip radyografilerinde iyileşmenin derecesinin izlenmesini destekler.

10.2. İntraradiküler Güçlendirme

İntraradiküler güçlendirmenin amacı kök kanalını daha fazla materyalle doldurmak değil, ince servikal dentini fonksiyonel yüklere karşı desteklemektir. Chotvorrarak ve arkadaşlarının derlemesinde rezin kompozit/kor materyalleri veya prefabrike fiber postlarla yapılan restorasyonların in vitro koşullarda gutta-perka ve pata göre daha yüksek kırılma direnci sağlayabildiği; klinik serilerde de uygun restoratif yaklaşımlarla yüksek sağkalım bildirildiği belirtilmiştir (Chotvorrarak et al., 2024).

Ancak her immatür dişe fiber post yerleştirmek doğru değildir. Kalan dentin miktarı, kanal genişliği, kökün uzunluğu, oklüzyon ve gelecekte yeniden tedavi gereksinimi birlikte değerlendirilmelidir. Güçlendirme için gereksiz dentin

kaldırılması, korunmaya çalışılan kökü daha da zayıflatabilir (Chotvorrarak et al., 2024).

11. Klinik Karar Çerçevesi

11.1. Materyal Seçimini Belirleyen Değişkenler

Materyal seçerken yalnız başarı oranına bakmak yeterli değildir. MTA için klinik kanıt tabanı daha geniştir (Lin et al., 2016). Biodentine daha kısa sertleşme süresi ve bazı formülasyonlarda daha düşük renklenme potansiyeli gibi pratik avantajlar sunabilir (Gerard & Gaur, 2025; Li et al., 2026). Yeni biyoseramikler için uzun dönem doğrudan karşılaştırmalı kanıt daha sınırlıdır (Li et al., 2026; Tolibah et al., 2022).

Estetik bölgede renklenme riski ve geniş apekslerde materyalin yerleştirme özellikleri pratik seçimi etkileyebilir (Chotvorrarak et al., 2024; Tolibah et al., 2022). Seans sayısı, maliyet ve klinisyenin materyale aşinalığı gibi hasta ve uygulama değişkenleri de göz önünde bulundurulmalıdır (Murray, 2023). Aynı materyal her olgu için en uygun seçenek değildir.

11.2. Klinik Uygulama İçin Pratik Yaklaşım

Tedavi kararını basitleştirmek için şu sıra kullanılabilir: önce pulpa durumunu doğrula ve kök maturasyonunu değerlendir (Duncan et al., 2023; Krastl et al., 2021). Çok immatür kökte RET seçeneğini, ileri immatür evrede ise apikal tıkaç yaklaşımını olgunun gereksinimleriyle birlikte değerlendir (Murray, 2023; Tewari et al., 2025). Apeksifikasyon seçildiyse enfeksiyon kontrolü, kontrollü apikal tıkaç, koronal restorasyon ve uzun dönem takip tedavinin birbirini tamamlayan basamaklarıdır (Chotvorrarak et al., 2024).

Sonuçta materyal, tedavinin yalnızca bir parçasıdır. İyi sonuç için doğru tanı ve olgu seçiminin ardından enfeksiyon kontrolü, apikal bariyer, koronal restorasyon ve takip aynı özenle yürütülmelidir (Duncan et al., 2023; Krastl et al., 2021).

Olgunun yaşı tek başına karar ölçütü olmamalıdır. Aynı kronolojik yaştaki çocuklarda sürme zamanı ve kök maturasyonu farklı olabilir. Tedavi seçimi mümkün olduğunca radyografik kök gelişimine ve kalan dentin dokusuna dayanmalıdır (Kahler & Swain, 2025; Murray, 2023).

11.3. Takip

Takipte ilk değerlendirme semptomların kaybolması ve periapikal iyileşmedir. Daha sonra apikal bölgenin stabilitesi, restorasyonun bütünlüğü ve kök kırığı riski izlenmelidir. Çok immatür dişlerde takip daha uzun tutulmalıdır; çünkü mekanik komplikasyonlar erken radyografik iyileşmeden yıllar sonra ortaya çıkabilir (Anjum et al., 2024; Wikström et al., 2024).

Radyografik değerlendirmede benzer projeksiyon geometrisinin korunması, kök ve periapikal değişikliklerin zaman içindeki yorumunu kolaylaştırır. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT), iki boyutlu görüntülemenin klinik soruyu yeterince yanıtlamadığı seçilmiş endodontik durumlarda ek bilgi sağlayabilir; ancak daha yüksek radyasyon dozu nedeniyle rutin kontrol yöntemi olarak kullanılmamalı ve her çekim bireysel olarak gerekçelendirilmelidir (Patel, Brown, Semper, Abella, & Mannocci, 2019).

12. Kanıtların Sınırları

Apeksifikasyon literatüründe önemli sorunlardan biri çalışmaların aynı sonucu aynı şekilde ölçmemesidir. Klinik semptomsuzluk, PAI skoru, periapikal iyileşme, apikal bariyer, apikal kapanma, diş sağkalımı ve kök gelişimi farklı çalışmalarda 'başarı' olarak kullanılmıştır (Asgary et al., 2024; Tewari et al., 2025). Bu heterojenlik yüksek görünen başarı oranlarının doğrudan karşılaştırılmasını ve meta-analitik kesinliği sınırlar (Li et al., 2026).

Kanıtın yorumunu güçleştiren bir diğer nokta, klinik çalışmaların çoğunun küçük örneklemler ve kısa takip süreleri içermesidir. Birçok çalışma 6-12 aylık sonuçlara odaklanır. Oysa kök kırığı veya restoratif başarısızlık gibi olaylar yıllar sonra ortaya çıkabilir. Uzun dönem longitudinal veriler bu nedenle kısa dönem apikal kapanma çalışmalarından farklı ve tamamlayıcı bilgi sağlar (Anjum et al., 2024; Wikström et al., 2024).

Çalışmalar arasında başlangıçtaki kök gelişim düzeyinin aynı biçimde tanımlanmaması da karşılaştırmayı güçleştirir. 'Açık apeks' çok kısa ve ince köklerden kök uzunluğunu büyük ölçüde tamamlamış immatür dişlere kadar geniş bir anatomik spektrumu kapsar (Anjum et al., 2024). Kök gelişim evresinin heterojen raporlanması kırık ve sağkalım sonuçlarının karşılaştırılmasını güçleştirir (Tewari et al., 2025). Gelecekteki çalışmalar kök gelişim evresi, apikal çap ve dentin duvar kalınlığını daha sistematik raporlamalıdır.

Materyal etkisi bütün klinik protokolden bağımsız değildir. İrrigasyon, kanal içi medikasyon, tıkaç yerleştirme tekniği, koronal restorasyon ve takip yaklaşımı sonuçların yorumunu etkileyebilir (Duncan et al., 2023; Tewari et al., 2025). Bu nedenle 'hangi materyal daha başarılı?' sorusu, çoğu zaman klinik olarak daha anlamlı olan 'hangi protokol hangi olguda daha öngörülebilir?' sorusunun yerini almamalıdır.

13. Sonuç

Apeksifikasyon, nekrotik pulpalı immatür daimi dişlerin tedavisinde güncelliğini koruyan bir yaklaşımdır. Geleneksel kalsiyum hidroksit apeksifikasyonu klinik iyileşme sağlayabilir; ancak biyolojik sert doku bariyerinin oluşmasını beklemek aylar sürebilir ve tedaviyi çoklu seanslara bağımlı hâle getirir (Lin et al., 2016; Rafter, 2005). Uzun süreli kalsiyum hidroksit maruziyetiyle dentin dayanımındaki azalma deneysel olarak gösterilmiş

olsa da, klinik kırık riskinin başlangıçtaki ince kök anatomisinden bağımsız değerlendirilmemesi gerekir (Andreasen et al., 2002; Andreasen et al., 2006; Kahler & Swain, 2025).

MTA ve diğer hidrolik kalsiyum silikatlar apeksifikasyonun uygulama biçimini değiştirmiştir. Bu materyallerle apikal tıkaç doğrudan oluşturulabilir ve tedavi süresi kısaltılabilir (Lin et al., 2016). MTA ile kalsiyum hidroksit arasında genel klinik ve radyografik başarı çoğu karşılaştırmada benzerdir; en tutarlı fark tedavi süresidir (Lin et al., 2016; Shaik et al., 2021). Biodentine ve yeni biyoseramikler pratik alternatiflerdir, ancak uzun dönem materyal üstünlüğü için doğrudan kanıt sınırlıdır (Gerard & Gaur, 2025; Li et al., 2026; Tolibah et al., 2022).

Apeksifikasyon, gelişimi durmuş kökte devam eden kök gelişimini sağlamaz (Diogenes et al., 2020). Çok immatür köklerde RET, kök uzaması ve dentin duvar kalınlaşması bakımından ek biyolojik gelişim sağlayabilir; buna karşın başarı ve sağkalım açısından mevcut kanıt kesin bir genel üstünlük göstermemektedir (Pendse et al., 2025; Tewari et al., 2025). Tedavi seçiminde kullanılan materyalden önce kökün gelişim düzeyi ve olgunun gereksinimleri dikkate alınmalıdır (Murray, 2023).

Apeksifikasyonun başarısı yalnızca apikal tıkacın doğru yerleştirilmesine bağlı değildir. Doğru tanı ve yeterli enfeksiyon kontrolü sağlanmadan teknik olarak iyi bir apikal tıkaç da yeterli olmaz (Duncan et al., 2023). Kontrollü apikal bariyer ve uygun koronal restorasyon teknik başarı için gereklidir; uzun dönem takip ise özellikle başlangıçta çok immatür ve travmatize dişlerde mekanik komplikasyonların izlenmesini sağlar (Anjum et al., 2024; Chotvorrarak et al., 2024; Wikström et al., 2024).

Kaynaklar

Andreasen, J. O., Farik, B., & Munksgaard, E. C. (2002). Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dental Traumatology*, *18*(3), 134–137. doi:10.1034/j.1600-9657.2002.00097.x

Andreasen, J. O., Munksgaard, E. C., & Bakland, L. K. (2006). Comparison of fracture resistance in root canals of immature sheep teeth after filling with calcium hydroxide or MTA. *Dental Traumatology*, *22*(3), 154–156. doi:10.1111/j.1600-9657.2006.00419.x

Anjum, F. S., Brusevold, I. J., & Wigen, T. I. (2024). Prognosis of non-vital incisors after apexification using bioceramics: A retrospective study. *European Archives of Paediatric Dentistry*, *25*(5), 637–644. doi:10.1007/s40368-024-00915-5

Asgary, S., Shamszadeh, S., Nosrat, A., Aminoshariae, A., & Sabeti, M. (2024). Management strategies for immature teeth with pulp necrosis: An umbrella review of systematic reviews. *Iranian Endodontic Journal*, *19*(4), 242–253. doi:10.22037/iej.v19i4.46292

Bonte, E., Beslot, A., Boukpessi, T., & Lasfargues, J.-J. (2015). MTA versus Ca(OH)2 in apexification of non-vital immature permanent teeth: A randomized clinical trial comparison. *Clinical Oral Investigations*, *19*(6), 1381–1388. doi:10.1007/s00784-014-1348-5

Chauhan, S., Chauhan, R., Bhasin, P., & Sharaf, B. G. (2025). Present status and future directions: Apexification. *World Journal of Methodology*, *15*(1), 96923. doi:10.5662/wjm.v15.i1.96923

Chotvorrarak, K., Danwittayakorn, S., Banomyong, D., & Suksaphar, W. (2024). Intraradicular reinforcement of traumatized immature anterior teeth after MTA apexification. *Dental Traumatology*, *40*(4), 389–397. doi:10.1111/edt.12947

Cvek, M. (1992). Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha: A retrospective clinical study. *Endodontics & Dental Traumatology*, *8*(2), 45–55. doi:10.1111/j.1600-9657.1992.tb00228.x

Diogenes, A., Simon, S., & Law, A. S. (2020). Regenerative endodontics. In L. H. Berman & K. M. Hargreaves (Eds.), *Cohen's Pathways of the Pulp* (12th ed., pp. 475–511). St. Louis, MO: Elsevier. doi:10.1016/B978-0-323-67303-7.00021-X

Duncan, H. F., Kirkevang, L.-L., Peters, O. A., El-Karim, I., Krastl, G., Del Fabbro, M., … Kebschull, M. (2023). Treatment of pulpal and apical disease: The European Society of Endodontology (ESE) S3-level clinical practice guideline. *International Endodontic Journal*, *56*(Suppl. 3), 238–295. doi:10.1111/iej.13974

Gerard, L. M., & Gaur, S. (2025). Application of Biodentine for apexification of immature teeth of children: A scoping review. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *18*(5), 573–579. doi:10.5005/jp-journals-10005-3128

Kahler, B., & Swain, M. V. (2025). The calcium hydroxide controversy: Does calcium hydroxide weaken teeth? *Dental Traumatology*, *41*(Suppl. 1), 53–63. doi:10.1111/edt.13015

Krastl, G., Weiger, R., Filippi, A., Van Waes, H., Ebeleseder, K., Ree, M., … Galler, K. (2021). European Society of Endodontology position statement: Endodontic management of traumatized permanent teeth. *International Endodontic Journal*, *54*(9), 1473–1481. doi:10.1111/iej.13543

Li, Z., Xu, Y., An, S., Liu, H., Liu, L., Pan, Y., … Zhang, L. (2026). Efficacy of white mineral trioxide aggregate in regenerative endodontic procedures and apexification for immature permanent teeth: A systematic review and meta-analysis. *International Dental Journal*, *76*(4), 109611. doi:10.1016/j.identj.2026.109611

Lin, J.-C., Lu, J.-X., Zeng, Q., Zhao, W., Li, W.-Q., & Ling, J.-Q. (2016). Comparison of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide for apexification of immature permanent teeth: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*, *115*(7), 523–530. doi:10.1016/j.jfma.2016.01.010

Murray, P. E. (2023). Review of guidance for the selection of regenerative endodontics, apexogenesis, apexification, pulpotomy, and other endodontic treatments for immature permanent teeth. *International Endodontic Journal*, *56*(Suppl. 2), 188–199. doi:10.1111/iej.13809

Patel, S., Brown, J., Semper, M., Abella, F., & Mannocci, F. (2019). European Society of Endodontology position statement: Use of cone beam computed tomography in Endodontics. *International Endodontic Journal*, *52*(12), 1675–1678. doi:10.1111/iej.13187

Pendse, G., Misra, R., Mandke, L., Maniar, H., Khose, A., & Basmatkar, N. (2025). Comparison of revascularization and apexification using mineral trioxide aggregate in young human immature nonvital teeth: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*, *17*(7), e88732. doi:10.7759/cureus.88732

Rafter, M. (2005). Apexification: A review. *Dental Traumatology*, *21*(1), 1–8. doi:10.1111/j.1600-9657.2004.00284.x

Sabu, A., & Ramesh, R. (2026). Comparative evaluation of mineral trioxide aggregate, Biodentine, and calcium hydroxide for apical closure in nonvital immature teeth: A randomized controlled trial. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *19*(5), 575–587. doi:10.5005/jp-journals-10005-3514

Shaik, I., Dasari, B., Kolichala, R., Doos, M., Qadri, F., Arokiyasamy, J. L., & Tiwari, R. V. C. (2021). Comparison of the success rate of mineral trioxide aggregate, EndoSequence bioceramic root repair material, and calcium hydroxide for apexification of immature permanent teeth: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, *13*(Suppl. 1), S43–S47. doi:10.4103/jpbs.JPBS_810_20

Sun, X., & Zhu, K. (2026). Longitudinal periapical radiographic evaluation of apexification, vital pulpotomy, and revascularization in immature permanent teeth: A retrospective comparative study. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *14*, 1792713. doi:10.3389/fbioe.2026.1792713

Tewari, N., Devi, P., Sampath, S., Mathur, V. P., Tsilingaridis, G., Wikström, A., … Bansal, K. (2025). Comparative effectiveness of regenerative endodontic treatment versus apexification for necrotic immature permanent teeth with or without apical periodontitis: An umbrella review. *Dental Traumatology*, *41*(3), 263–282. doi:10.1111/edt.13028

Tolibah, Y. A., Kouchaji, C., Lazkani, T., Ahmad, I. A., & Baghdadi, Z. D. (2022). Comparison of MTA versus Biodentine in apexification procedure for nonvital immature first permanent molars: A randomized clinical trial. *Children*, *9*(3), 410. doi:10.3390/children9030410

Wikström, A., Brundin, M., Mohmud, A., Anderson, M., & Tsilingaridis, G. (2024). Outcomes of apexification in immature traumatised necrotic teeth and risk factors for premature tooth loss: A 20-year longitudinal study. *Dental Traumatology*, *40*(6), 658–671. doi:10.1111/edt.12973

Yadav, A., Chak, R. K., & Khanna, R. (2020). Comparative evaluation of mineral trioxide aggregate, Biodentine, and calcium phosphate cement in single visit apexification procedure for nonvital immature permanent teeth: A randomized controlled trial. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *13*(Suppl. 1), S1–S13. doi:10.5005/jp-journals-10005-1830

BÖLÜM 50

Ağız İçi Dijital Ölçülerde Doğruluk, Optik İlkeler, Sapma Kaynakları Ve Kanıta Dayalı Klinik Yaklaşım

***Sedef Kurt Çıralık*[1]**

[1] Uzm. Dt., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 0009-0004-7454-5359

Giriş

Dijital ölçü, ağız içi dokuların optik yöntemlerle üç boyutlu olarak kaydedilmesi ve elde edilen verilerin bilgisayar destekli tasarım ve üretim süreçlerinde kullanılabilecek bir dijital modele dönüştürülmesi esasına dayanır. Ağız içi tarayıcıların (AİT) klinik kullanıma girmesiyle birlikte ölçü materyali, ölçü kaşığı ve alçı model gibi konvansiyonel iş akışının bazı aşamaları ortadan kalkmış veya azalmıştır. Dijital modellerin işlem sırasında değerlendirilebilmesi, eksik ya da hatalı bölgelerin lokal olarak yeniden taranabilmesi ve verilerin laboratuvara elektronik ortamda aktarılabilmesi de bu sistemlerin başlıca avantajları arasındadır (Mangano, Gandolfi, Luongo, & Logozzo, 2017; Zimmermann, Mehl, Mörmann, & Reich, 2015).

Bununla birlikte dijital bir iş akışının kullanılması, elde edilen ölçünün kendiliğinden doğru olduğu anlamına gelmez. AİT sistemlerinde üç boyutlu model, tarama sırasında elde edilen ardışık görüntülerin veya yüzey parçalarının yazılım tarafından eşleştirilmesiyle oluşturulur. Taranan alan genişledikçe ve yazılımın eşleştirme için kullanabileceği belirgin anatomik özellikler azaldıkça birikimli sapmalar ortaya çıkabilir. Bu durum özellikle tam ark taramalarında önem kazanmaktadır. Dolayısıyla kısa açıklıklı restorasyonlarda bildirilen doğruluk değerlerinin dentat tam ark, tamamen dişsiz ark veya çok implantlı tam ark uygulamalarına doğrudan aktarılması uygun değildir (Abduo & Elseyoufi, 2018; Vitai et al., 2023).

Bu bölümün amacı, ağız içi taramaların doğruluğunu etkileyen temel mekanizmaları ve klinik değişkenleri güncel literatür doğrultusunda değerlendirmek ve farklı klinik durumlarda karşılaşılabilecek sapma kaynaklarını açıklamaktır. Bu kapsamda, belirli bir cihaz veya deneysel düzeneğe ait sonuçların tüm ağız içi tarayıcılara genellenmesinden kaçınılarak klinik uygulamada karşılığı olan faktörlere odaklanılmıştır.

Doğruluk Terminolojisi: Accuracy, Trueness ve Precision

Ağız içi tarayıcıların performansı değerlendirilirken accuracy, trueness ve precision kavramlarının birbirinden ayrılması önemlidir. ISO 5725-1'in 2023 tarihli güncel baskısında trueness, bir ölçüm yönteminin gerçek ya da kabul edilmiş referans değere yakın sonuç verme özelliğiyle; precision ise belirli koşullar altında tekrarlanan ölçümlerin birbirine yakınlığıyla ilişkilendirilmektedir (International Organization for Standardization [ISO], 2023). Ağız içi tarayıcı çalışmalarında gerçeklik çoğunlukla taramayla elde edilen üç boyutlu modelin yüksek doğruluklu bir referans veri setiyle karşılaştırılmasıyla, kesinlik ise aynı nesneden tekrarlanan taramaların birbirleriyle karşılaştırılmasıyla değerlendirilir. Bir tarayıcının tekrarlanan ölçümlerde benzer sonuçlar vermesi, bu sonuçların mutlaka referans geometriye

yakın olduğu anlamına gelmediğinden, gerçeklik ve kesinlik değerlerinin birlikte ele alınması gerekir.

Dijital diş hekimliğinde kullanılan doğruluk standartlarının kapsamları da birbirinden farklıdır. ISO 12836:2015, nesnenin optik veya mekanik tarama sistemine göre sabit konumlandırıldığı sayısallaştırma cihazları için test yöntemleri tanımlamakta ve elde tutulan tarayıcıları kapsam dışında bırakmaktadır (ISO, 2015). Ağız içi yüzeylerin hastadan elde tutulan bir tarama cihazıyla doğrudan sayısallaştırılmasına yönelik doğruluk değerlendirme yöntemleri ise ISO 20896-1:2019 kapsamında tanımlanmıştır (ISO, 2019). Bu nedenle ağız içi tarayıcıların doğruluğu tartışılırken ISO 20896-1, cihaz grubuyla doğrudan ilişkili standart olarak dikkate alınmalı; ISO 12836'ya yapılan atıflar ise standardın kapsamı belirtilerek kullanılmalıdır.

Ağız içi yüzeylerin hastadan elde tutulan bir tarama cihazıyla doğrudan sayısallaştırılmasına yönelik doğruluk değerlendirme yöntemleri ISO 20896-1:2019 kapsamında tanımlanmıştır. ISO 12836:2015 ise sabit veya mekanik olarak yönlendirilen sayısallaştırma cihazlarına yönelik test yöntemlerini kapsamakta ve elde tutulan tarayıcıları kapsam dışında bırakmaktadır (ISO, 2015, 2019).

Tablo 1. Ağız içi dijital ölçülerde temel doğruluk kavramları

Kavram	Tanım	Klinik yorumu
Accuracy (doğruluk)	Ölçüm sonuçlarının referans değere yakınlığını ifade eden genel kavramdır; gerçeklik ve kesinlik birlikte dikkate alınarak değerlendirilir.	Bir tarama sisteminin hem referans geometriyi ne ölçüde doğru temsil ettiğini hem de tekrarlanan taramalarda ne kadar tutarlı sonuç verdiğini değerlendirmede kullanılır.
Trueness (gerçeklik)	Ölçümlerin ortalama değerinin kabul edilmiş referans değere yakınlığını ifade eder.	AİT ile elde edilen modelin referans veri setinden gösterdiği sistematik geometrik sapmanın değerlendirilmesini sağlar.
Precision (kesinlik)	Belirli koşullar altında tekrarlanan ölçümlerin birbirine yakınlığını ifade eder.	Aynı bölgenin tekrarlanan taramalarında sistemin ne ölçüde benzer sonuçlar ürettiğini gösterir. Yüksek kesinlik, tek başına yüksek gerçeklik anlamına gelmez.

Ağız İçi Taramanın Optik ve Sayısal Temelleri

Ağız içi tarayıcılar, diş ve çevre dokuların yüzeylerinden yansıyan veya saçılan ışığı algılayarak üç boyutlu geometrik veri elde eder. Toplanan veriler cihazın optik sistemi ve yazılımı tarafından işlenir; ardışık görüntüler ya da yüzey verileri birbiriyle eşleştirilerek dijital bir üç boyutlu model oluşturulur. AİT sistemlerinde optik triangülasyon, konfokal görüntüleme ve yapılandırılmış ışık gibi farklı görüntüleme ve derinlik belirleme yaklaşımlarından yararlanılmaktadır.

Bununla birlikte bu terimler birbirini tamamen dışlayan cihaz sınıfları olarak değerlendirilmemelidir; bazı sistemlerde birden fazla optik yaklaşım birlikte kullanılabilir veya üreticiye özgü varyasyonlarla uygulanabilir (Logozzo, Zanetti, Franceschini, Kilpelä, & Mäkynen, 2014; Mangano, Gandolfi, Luongo, & Logozzo, 2017).

Bir tarayıcının optik prensibi, elde edilen verinin özelliklerini etkileyen unsurlardan yalnızca biridir. Görüntü alma hızı, sensör özellikleri, odak derinliği, yüzeyin optik özellikleri, tarama yazılımının veri işleme ve görüntü birleştirme algoritmaları da sonuç üzerinde etkilidir. Bu nedenle cihazların klinik performansı yalnızca kullandıkları optik teknoloji temelinde karşılaştırılmamalıdır.

Optik Triangülasyon

Triangülasyon temelli ölçümde, ışık kaynağı, taranan yüzey ve algılayıcı arasındaki geometrik ilişkiden yararlanılarak yüzey noktalarının üç boyutlu konumu hesaplanır. Görüş hattının sınırlı olduğu alanlar, keskin geometrik geçişler ve yüzeyden kaynaklanan istenmeyen yansımalar veri elde edilmesini güçleştirebilir. Bu durum özellikle derin proksimal bölgeler ile doğrudan optik erişimin kısıtlı olduğu subgingival alanlarda önem kazanabilir (Logozzo et al., 2014).

Yapılandırılmış ışık da bazı sistemlerde yüzey geometrisinin belirlenmesinde kullanılan yaklaşımlardan biridir. Bu yöntemde yüzeye bilinen bir ışık deseni yansıtılır ve desenin yüzey geometrisine bağlı olarak uğradığı değişim analiz edilir. Derinlik hesabında triangülasyon gibi geometrik yöntemlerden yararlanılabildiğinden, yapılandırılmış ışık ve triangülasyonun birbirinden tamamen bağımsız iki cihaz sınıfı olarak değerlendirilmesi uygun değildir.

Konfokal Görüntüleme

Konfokal görüntüleme prensibinde farklı odak düzlemlerinden elde edilen optik bilgiler kullanılarak yüzey noktalarının uzaysal konumu belirlenir. Ağız içi tarayıcılarda bu prensibin farklı uygulamaları bulunmakta ve görüntülerin elde edilme biçimi üreticiler arasında değişebilmektedir. Konfokal görüntülemenin belirli klinik koşullarda avantajları bulunabilse de kullanılan optik prensip tek

başına bir tarayıcının daha yüksek doğruluk sağlayacağını göstermez. Cihazın donanım özellikleri, yazılım algoritmaları, tarama alanı ve yüzey özellikleri de elde edilen sonuca katkıda bulunur.

Yüzey Özelliklerinin Optik Taramaya Etkisi

Ağız içi tarama sırasında elde edilen optik sinyal, taranan materyalin ışığı yansıtma, saçma ve iletme özelliklerinden etkilenebilir. Özellikle parlak, yüksek derecede yansıtıcı veya translüsent yüzeylerde ışığın sensöre ulaşma biçiminin değişmesi yüzey geometrisinin hatalı kaydedilmesine yol açabilir. Li ve arkadaşları (2017), konfokal görüntüleme prensibiyle çalışan tozsuz bir ağız içi tarayıcı kullanarak gerçekleştirdikleri laboratuvar çalışmasında, seramik materyalin translüsensi arttıkça tarama doğruluğunun azalabildiğini göstermiştir. Bununla birlikte bu sonuç belirli bir tarayıcı ve deneysel koşullar altında elde edildiğinden, tüm güncel AİT sistemlerine doğrudan genellenmemelidir.

Restoratif materyalin optik özelliklerinin tarama sonucunu etkileyebileceğini gösteren sonraki çalışmalar da bulunmaktadır. Bu nedenle mevcut restorasyonların veya farklı optik özelliklere sahip yüzeylerin taranmasında ortaya çıkan sapmalar değerlendirilirken yalnızca tarayıcı modeli değil, taranan materyalin özellikleri de dikkate alınmalıdır.

Doğruluğu Etkileyen Başlıca Faktörler

A)Tarama alanının uzunluğu ve görüntü birleştirme (stitching)

Ağız içi tarayıcılarla oluşturulan üç boyutlu model, tarama sırasında ardışık olarak elde edilen görüntü veya yüzey verilerinin ortak geometrik özellikler üzerinden eşleştirilmesine dayanır. Tarama alanı genişledikçe bu eşleştirme işlemi daha uzun bir yüzey boyunca devam eder ve küçük lokal sapmalar modelin farklı bölgelerine yansıyabilir. Bu durum özellikle tam ark taramalarda önem kazanır. Tam ark doğruluğunu değerlendiren sistematik çalışmalar, sonuçların kullanılan tarayıcıya ve klinik senaryoya göre değiştiğini; dentat, dişsiz ve implant içeren arkların aynı doğruluk profiline sahip olmadığını göstermektedir (Abduo & Elseyoufi, 2018; Vitai et al., 2023; Pesce et al., 2025). Bu nedenle sınırlı bir bölgenin taranmasından elde edilen doğruluk sonuçları tam ark uygulamalarına doğrudan genellenmemelidir.

B) Tarama stratejisi

Tarama sırasında izlenen yol, yüzey verilerinin hangi sırayla elde edildiğini ve yazılımın ardışık görüntüleri nasıl ilişkilendireceğini etkileyebilir. Özellikle tam ark taramalarında farklı tarama yollarının oluşturulan dijital modelde farklı düzeylerde yüzey sapmasına yol açabildiği gösterilmiştir. Choi ve arkadaşlarının (2024) mandibular bir model üzerinde gerçekleştirdikleri in vitro çalışmada, karşılaştırılan dört tarama yolu arasında toplam yüzey sapması açısından anlamlı farklılıklar bulunmuş ve başlangıç ile bitiş noktaları arasındaki tarama mesafesini

azaltan yöntemde daha düşük sapma elde edilmiştir. Bununla birlikte bu sonuç belirli bir tarayıcı ve deneysel model kullanılarak elde edildiğinden, söz konusu tarama yolunun bütün AİT sistemleri için üstün olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır.

Klinik uygulamada izlenecek tarama stratejisinin kullanılan cihazın görüntüleme ve görüntü birleştirme özellikleriyle uyumlu olması önemlidir. Üreticinin önerdiği tarama yolunun izlenmesi, hareketin kontrollü ve mümkün olduğunca kesintisiz sürdürülmesi ve sistemin konum takibini kaybetmesi durumunda daha önce kaydedilmiş, geometrik olarak ayırt edilebilir bir bölgeden taramaya yeniden başlanması uygun bir yaklaşım olarak kabul edilebilir.

C) Operatör deneyimi ve eğitim

Ağız içi taramanın başarısı yalnızca cihaz ve yazılıma bağlı değildir; operatörün deneyimi de tarama süresini ve bazı koşullarda elde edilen verinin gerçekliğini etkileyebilir. Limones ve arkadaşlarının (2026) sistematik derleme ve meta-analizinde, deneyimsiz operatörlerin deneyimli operatörlere göre daha uzun tarama sürelerine ve küçük ölçüde daha düşük gerçeklik değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir. Eğitim sonrasında ise tarama süresinin kısaldığı ve gerçeklik değerlerinin iyileştiği görülmüştür. Bununla birlikte bu sonuçların önemli bir bölümü düşük kanıt kesinliğine dayandığından, operatör deneyiminin etkisinin büyüklüğü konusunda temkinli olunmalıdır.

Bu bulgular, özellikle yeni bir tarayıcının klinik kullanıma alınmasında cihazın çalışma prensibinin ve önerilen tarama protokolünün öğrenilmesinin önemini göstermektedir. Tekrarlanan uygulamalar ve standartlaştırılmış eğitim, operatöre bağlı değişkenliği azaltabilir ve tarama sürecinin daha öngörülebilir yürütülmesine katkıda bulunabilir.

D) Ortam aydınlatması

Ağız içi tarayıcılar optik görüntüleme sistemleri olduğundan, tarama sırasında ortam aydınlatması elde edilen verinin doğruluğunu ve tarama süresini etkileyebilir. Bununla birlikte bu etkinin büyüklüğü ve yönü kullanılan tarayıcıya göre değişmektedir. Wesemann ve arkadaşları (2021), altı farklı AİT sistemini değerlendirdikleri in vitro çalışmada farklı aydınlatma düzeylerinin tarayıcılar üzerinde aynı etkiyi oluşturmadığını göstermiştir. Benzer şekilde Revilla-León ve arkadaşları (2021), tek bir AİT sistemiyle yaptıkları çalışmada ortam aydınlatmasının hem gerçeklik hem de kesinlik üzerinde etkili olduğunu bildirmiş ve test edilen cihaz için 1000 lux düzeyinde daha düşük sapma değerleri elde etmiştir.

Klinik koşullarda gerçekleştirilen daha güncel bir çalışmada da günün farklı saatlerine bağlı doğal ve ortam ışığı değişimlerinin tarama doğruluğu ve süresiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Turgut, Kaplan, Eroglu, & Kaya, 2026). Ancak mevcut çalışmalar belirli bir aydınlatma düzeyinin bütün AİT sistemleri için ideal

olduğunu göstermemektedir. Klinik uygulamada ortam ışığının mümkün olduğunca kararlı tutulması ve kullanılan cihazın üretici önerilerinin dikkate alınması daha uygun bir yaklaşımdır.

E) Nem ve yüzey kontaminasyonu

Ağız içi taramada yüzeyin optik olarak görülebilir olması, özellikle preparasyon sınırlarının doğru kaydedilmesi açısından önemlidir. Diş yüzeyinde bulunan tükürük ve diğer sıvılar ışığın yüzeyle etkileşimini değiştirerek elde edilen dijital veride sapmaya yol açabilir. An ve arkadaşlarının (2024) iki farklı ağız içi tarayıcıyla gerçekleştirdikleri in vitro çalışmada, tükürük kontaminasyonunun preparasyon bitim hattının tarama gerçekliğini azalttığı ve bu etkinin subgingival bitim hatlarında daha belirgin olduğu gösterilmiştir.

Bu bulgu, dijital ölçü öncesinde çalışma alanının kontrol edilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte klinik hedef tüm ağız ortamını tamamen kuru hale getirmek değil, taranacak yüzeyin ve özellikle kritik preparasyon sınırlarının optik olarak açık biçimde görülebilmesini sağlamaktır. Tükürük kontrolü, uygun aspirasyon, gerektiğinde gingival deplasman ve yeterli hemostaz bu amaçla kullanılabilir. Subgingival preparasyonlarda ise yalnızca kuruluk değil, bitim hattının tarayıcı tarafından doğrudan görülebilecek şekilde açığa çıkarılması da önem taşır.

F) Anatomi ve referans geometrisinin yetersizliği

Dentat arklarda tüberküller, fissürler ve dişlerin aksiyal konturları, ardışık tarama verilerinin eşleştirilmesinde yazılımın kullanabileceği belirgin geometrik özellikler sağlar. Tamamen dişsiz arklarda ise geniş ve nispeten homojen mukoza yüzeylerinin bulunması ve hareketli dokuların tarama sırasında konum değiştirebilmesi dijital kayıt sürecini güçleştirir.

Wang ve arkadaşlarının (2024) sistematik derlemesinde tamamen dişsiz arkların ağız içi taramalarında geniş doğruluk aralıkları bildirilmiştir. İn vitro çalışmalarda gerçeklik değerleri 20–600 μm arasında değişirken, in vivo çalışmalarda bu aralık 40–1380 μm olarak bildirilmiştir. Özellikle yumuşak damak, vestibüler sulkus ve sublingual bölge gibi hareketli periferik dokuların kaydında doğruluk sorunları belirlenmiştir. Yazarlar, mevcut klinik kanıtların tamamen dişsiz arkların doğrudan intraoral taramasının konvansiyonel ölçünün rutin olarak yerini almasını desteklemek için yeterli olmadığı sonucuna varmıştır.

Bu özellikler nedeniyle tamamen dişsiz arkların taranması, dentat kısa açıklıklı taramalardan farklı teknik güçlükler içerir. Tarama stratejisi, yumuşak doku kontrolü ve yazılımın yüzey takibini sürdürebileceği yeterli geometrik referansın sağlanması bu olgularda daha fazla önem kazanır.

Tablo 2. Dijital ölçü doğruluğunu etkileyen başlıca faktörler ve klinik karşılıkları

Faktör	Olası etki	Klinik yaklaşım
Uzun tarama mesafesi	Görüntü birleştirme sürecinde birikimli geometrik sapmalar	Klinik gereksinim kadar alan taranmalı; tam ark taramalarda üretici protokolüne uyulmalı ve dijital model dikkatle kontrol edilmelidir.
Yetersiz geometrik referans	Yazılımın yüzey takibini sürdürmesinde güçlük	Ayırt edilebilir anatomik yüzeylerden ilerlenmeli; uygun olgularda yardımcı referans yöntemleri değerlendirilebilir.
Tükürük ve diğer yüzey kontaminantları	Kritik yüzeylerin görünürlüğünde ve tarama gerçekliğinde azalma	Taranacak yüzey görünür tutulmalı; tükürük kontrolü ve gerektiğinde hemostaz sağlanmalıdır.
Değişken ortam aydınlatması	Tarayıcıya bağlı olarak doğruluk ve tarama süresinde değişiklik	Aydınlatma mümkün olduğunca kararlı tutulmalı ve kullanılan cihazın üretici önerileri dikkate alınmalıdır.
Operatör deneyimsizliği	Tarama süresinde artış ve bazı koşullarda gerçeklikte azalma	Cihaza özgü eğitim ve standartlaştırılmış tarama protokolleri uygulanmalıdır.
Translüsent/parlak yüzey	Yüzey geometrisinin optik olarak hatalı kaydedilmesi	Yüzey temizliği sağlanmalı ve cihazın materyal/yüzey koşullarına ilişkin önerileri izlenmelidir.

Klinik Senaryoya Göre Kanıtların Değerlendirilmesi

A)Tek kron ve kısa açıklıklı sabit restorasyonlar

Tek kron ve kısa açıklıklı sabit restorasyonlarda taranan alanın sınırlı olması, tam ark taramalara kıyasla görüntü birleştirme sürecinde oluşabilecek birikimli sapmaları azaltır. Mevcut sistematik değerlendirmeler, dijital ölçülerin bu klinik uygulamalarda konvansiyonel ölçülerle karşılaştırılabilir doğruluk ve restorasyon uyumu sağlayabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte nihai restorasyonun başarısı yalnızca tarama doğruluğuna bağlı değildir; preparasyon sınırının görünürlüğü, restorasyon tasarımı, üretim yöntemi ve simantasyon aralığı gibi sonraki iş akışı basamakları da marjinal ve internal uyumu etkiler.

Bu nedenle tek kron restorasyonlarında tarama kalitesini belirli bir mikrometre değerine indirgemek yerine, dijital modelin kritik anatomik bölgeleri eksiksiz kaydedip kaydetmediği ve oluşturulan restorasyonun klinik uyumu birlikte değerlendirilmelidir.

B) Subgingival bitim hattı

Preparasyon sınırının dijital olarak doğru kaydedilebilmesi için tarayıcının bitim hattına yeterli optik erişiminin bulunması gerekir. Subgingival yerleşim arttıkça yumuşak dokunun preparasyon sınırını örtmesi ve ağız içi sıvıların tarama alanına girmesi dijital kaydı güçleştirebilir. An ve arkadaşlarının (2024) in vitro çalışmasında subgingival bitim hatlarında equigingival sınırlara göre daha fazla tarama sapması saptanmış; tükürük kontaminasyonunun da her iki bitim hattı konumunda tarama gerçekliğini azalttığı gösterilmiştir. Bu etki subgingival gruplarda daha belirgin bulunmuştur.

Gingival dokunun uzaklaştırılmasının etkisini inceleyen Son, Son, Lee ve Lee (2025), gingival retraksiyon uygulanmadığında subgingival bitim hattı derinliği arttıkça geçici kronların iç yüzey gerçekliği ile marjinal ve internal uyumunun kötüleştiğini bildirmiştir. Retraksiyon uygulanan gruplarda ise değerlendirilen derinlikler boyunca sonuçların daha kararlı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte çalışma tek bir diş modeli ve tek bir ağız içi tarayıcı kullanılarak in vitro koşullarda gerçekleştirildiğinden, elde edilen sayısal değerler bütün klinik durumlara doğrudan aktarılmamalıdır.

Klinik uygulamada amaç, preparasyon sınırını tarayıcının güvenilir biçimde kaydedebileceği kadar görünür hale getirmek ve tarama sırasında alanın kontaminasyonunu kontrol etmektir. Gingival deplasman için retraksiyon ipleri, retraksiyon patları veya klinik duruma uygun diğer yöntemler kullanılabilir. Yöntem seçimi; bitim hattının konumu, periodontal dokuların durumu ve kanama kontrolü gibi faktörlere göre yapılmalıdır.

C)Tam ark dentat taramalar

Tam ark dentat taramalarda görüntü birleştirme işlemi daha uzun bir mesafe boyunca devam ettiğinden, kısa açıklıklı taramalara göre daha fazla geometrik sapma ortaya çıkabilir. Bununla birlikte elde edilen doğruluk değerleri kullanılan ağız içi tarayıcıya, arkın özelliklerine ve verilerin değerlendirilme yöntemine bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir. Vitai ve arkadaşlarının (2023) sistematik derleme ve ağ meta-analizinde 26 farklı AİT değerlendirilmiş ve tam ark tarama doğruluğunun klinik senaryoya ve kullanılan cihaza göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir.

Dijital ve konvansiyonel tam ark ölçüleri karşılaştıran çalışmalar da yöntemler arasında tek yönlü bir üstünlük ortaya koymamaktadır. Pesce ve arkadaşlarının (2025) sistematik derleme ve meta-analizinde çalışmalar arasında belirgin heterojenlik bulunmasına rağmen, klinik restorasyon performansını değerlendiren çalışmaların çoğunda dijital iş akışlarıyla kabul edilebilir sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Bu nedenle tam ark taramalarda yalnızca üç boyutlu yüzey sapmasının büyüklüğü değil, planlanan restorasyonun tipi ve elde edilen restorasyonun klinik uyumu da değerlendirilmelidir.

D) Tamamen dişsiz arklar

Tamamen dişsiz arkların doğrudan ağız içi taranması, sabit ve ayırt edilebilir anatomik referansların sınırlı olması ve bazı yumuşak dokuların tarama sırasında hareket edebilmesi nedeniyle dentat arklardan farklı güçlükler içerir. Wang ve arkadaşlarının (2024) sistematik derlemesinde in vitro çalışmalarda gerçeklik değerleri 20–600 μm, in vivo çalışmalarda ise 40–1380 μm arasında değişmiştir. En belirgin doğruluk sorunları vestibüler sulkus, yumuşak damak ve sublingual bölge gibi hareketli periferik dokularda bildirilmiştir.

Bu bulgular, tamamen dişsiz arkın yalnızca sabit mukozal yüzeylerinin dijital olarak kaydedilmesi ile hareketli periferik dokuların fonksiyonel olarak kaydedilmesinin aynı problem olmadığını göstermektedir. Özellikle konvansiyonel tam protez yapımında gerekli olan periferik sınırların ve fonksiyonel dokuların kaydı söz konusu olduğunda, doğrudan intraoral taramanın yeterliliği vaka ve tedavi hedefi temelinde değerlendirilmelidir.

E) Tam ark implant taramaları

Tam ark implant destekli restorasyonlarda implantların üç boyutlu konumlarının doğru aktarılması protezin pasif uyumu açısından önemlidir. Bu olgularda tarama, doğal dişlerin sağladığı zengin yüzey geometrisinden farklı olarak, birbirinden belirli mesafelerle ayrılmış scan body'lerin konumlarının dijital modele aktarılmasına dayanır. İmplantlar arasındaki geniş ve geometrik olarak homojen bölgeler, görüntülerin ardışık olarak birleştirilmesini zorlaştırabilir.

AİT ile elde edilen tam ark implant ölçülerinin doğruluğu konusunda literatür heterojendir. Cai ve arkadaşlarının (2024) 49 çalışmayı içeren sistematik derleme ve meta-analizinde dijital ve konvansiyonel implant ölçüleri arasındaki farkın implantların paralelliğine ve kullanılan değerlendirme yöntemine göre değiştiği gösterilmiştir. Araştırmacılar intraoral taramaların tamamen dişsiz implantlı arklarda klinik olarak kabul edilebilir doğruluk sağlayabileceğini bildirmiş olmakla birlikte, dahil edilen çalışmaların büyük çoğunluğunun in vitro olması nedeniyle daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır.

Tam ark implant taramalarının doğruluğunu artırmak amacıyla scan body'lerin birbirine bağlanması ve tarama alanına ek geometrik referansların eklenmesi gibi yöntemler geliştirilmiştir. Azevedo ve arkadaşlarının (2024) beş farklı AİT ile gerçekleştirdikleri çalışmada konvansiyonel tarama, splintlenmiş scan body'lerle tarama ve yapay referans noktaları kullanılarak yapılan tarama arasında genel gerçeklik açısından anlamlı fark bulunmamış; buna karşılık kullanılan tarayıcının sonuç üzerinde anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir.

Splintlemenin etkisini değerlendiren daha güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde ise scan body'lerin splintlenmesinin lineer sapma açısından gerçekliği iyileştirebildiği, ancak açısal ve RMS sapmalar bakımından

splintlenmiş ve splintlenmemiş yöntemler arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmalar arasındaki orta-yüksek heterojenlik ve tarayıcıya bağlı farklılıklar nedeniyle splintlemenin etkisi kullanılan doğruluk metriği ve tarama sistemiyle birlikte değerlendirilmelidir.

Tam ark implant vakalarında fotogrametri ve farklı yardımcı tarama sistemleri de implant konumlarının aktarılması amacıyla kullanılabilmektedir. Yöntem seçimi implantların sayısı ve dağılımı, ark geometrisi, kullanılacak restorasyon tipi, mevcut tarama sistemi ve klinik doğrulama gereksinimleri dikkate alınarak yapılmalıdır.

F) Dijital interoklüzal kayıt

Dijital iş akışında maksiller ve mandibular taramalar, hasta belirlenen kapanış konumundayken alınan bukkal tarama verileri kullanılarak birbirleriyle ilişkilendirilir. Yazılım, bukkal yüzeylerde ortak olarak tanımlayabildiği geometrik alanlardan yararlanarak iki arkın üç boyutlu konumunu belirler. Bu aşamadaki bir eşleştirme hatası, her iki ark ayrı ayrı doğru taranmış olsa bile sanal modelde oklüzal ilişkinin hatalı oluşmasına neden olabilir.

Abdulateef ve arkadaşlarının (2020) klinik çalışmasında sanal interoklüzal kayıtların oklüzal temasları belirlemedeki doğruluğu klinik olarak kabul edilebilir bulunmuştur. Bununla birlikte sistem bazı gerçek temasları gözden kaçırmış ve aynı bölgeden tekrarlanan bukkal kayıtların tekrarlanabilirliği sınırlı kalmıştır. Çalışmanın tek bir tarayıcıyla ve sınırlı sayıda tam dentat birey üzerinde yapılmış olması sonuçların diğer cihaz ve klinik durumlara aktarılmasında dikkate alınmalıdır.

Chinam ve arkadaşlarının (2023) derlemesi, dijital interoklüzal kayıtların doğruluğunun yalnızca tarayıcıya bağlı olmadığını; yazılım algoritması, tarama kalitesi, modellerin eşleştirilme yöntemi ve bukkal kayıtların özellikleri gibi birçok faktörden etkilenebildiğini göstermektedir. Özellikle parsiyel dişsiz bölgelerde yazılımın eşleştirme için kullanabileceği anatomik referansların azalması kayıt doğruluğunu olumsuz etkileyebilir.

Bu nedenlerle yazılım tarafından oluşturulan sanal oklüzal ilişki, klinik değerlendirmenin yerine geçmemelidir. Dijital temas haritasında görülen temasların hastanın ağız içindeki kapanışıyla uyumlu olup olmadığı kontrol edilmeli; şüpheli durumlarda artikülasyon kâğıdı, shimstock veya uygun diğer klinik yöntemlerle doğrulama yapılmalıdır.

Tablo 3. Klinik senaryolara göre başlıca doğruluk sorunları ve klinik yaklaşım

Klinik senaryo	Başlıca risk	Kanıta uygun yaklaşım
Tek kron ve kısa açıklıklı restorasyon	Preparasyon sınırının yetersiz görünürlüğü ve yüzey kontaminasyonu	Preparasyon sınırı görünür hale getirilmeli, sıvı kontrolü sağlanmalı ve kritik bölgeler tarama sonrasında ayrıntılı olarak incelenmelidir.
Tam ark dentat	Uzun tarama mesafesine bağlı birikimli geometrik sapma	Cihaza özgü tarama protokolü izlenmeli ve özellikle başlangıç noktasından uzak bölgeler kalite açısından kontrol edilmelidir.
Tamamen dişsiz ark	Ayırt edici sabit referansların azlığı ve hareketli periferik dokular	Dijital yöntemin uygunluğu protezin gereksinimine göre değerlendirilmeli; hareketli dokuların kaydındaki sınırlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.
Tam ark implant taraması	Scan body konumlarının lineer ve açısal olarak hatalı aktarılması	Scan body'lerin tam oturduğu doğrulanmalı; vaka ve kullanılan sisteme göre yardımcı referans, splintleme veya alternatif dijital yöntemler değerlendirilebilir.
Dijital interoklüzal kayıt	Arkların hatalı eşleştirilmesi veya gerçek oklüzal temasların gözden kaçırılması	Hasta stabil kapanışta taranmalı ve sanal oklüzal ilişki klinik olarak doğrulanmalıdır.

Kanıta Dayalı Klinik Tarama Protokolü

Ağız içi taramanın başarısı yalnızca tarayıcının teknik özelliklerine değil, tarama öncesi hazırlıktan verilerin son kontrolüne kadar bütün iş akışının doğru yönetilmesine bağlıdır. Klinik protokolün kullanılan cihazın özelliklerine ve tedavinin gereksinimlerine göre uyarlanması gerekir.

Tarama öncesi hazırlık

Tarama kapsamının belirlenmesi : Taramaya başlamadan önce restorasyonun tasarımı ve laboratuvar iş akışı için gerekli alan belirlenmelidir. Gereksiz yere geniş bir alanın kaydedilmesi, özellikle tam ark taramalarda görüntü birleştirme sürecini uzatır. Tam ark kaydının gerekli olduğu durumlarda ise birikimli geometrik sapma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Cihazın hazırlanması : Tarayıcının kalibrasyon ve bakım işlemleri üreticinin güncel önerilerine göre gerçekleştirilmelidir. Kalibrasyon gereksinimi ve önerilen aralık cihazlar arasında farklılık gösterdiğinden, bütün AİT sistemlerine uygulanabilecek sabit bir kalibrasyon sıklığı tanımlamak uygun değildir. Kalibrasyonun doğruluk üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini gösteren güncel veriler bulunmakla birlikte, mevcut kanıtlar üretici tarafından önerilen bakım ve kalibrasyon prosedürlerinden vazgeçilmesini desteklememektedir.

Çalışma alanının hazırlanması : Tarama yapılacak yüzeylerde görüntüyü engelleyebilecek plak, debris ve aşırı tükürük birikimi uzaklaştırılmalıdır. Preparasyon sınırında kanama bulunuyorsa yeterli hemostaz sağlanmalı; subgingival bitim hattı mevcutsa gingival doku, sınırın optik olarak görülebilmesine olanak verecek ölçüde uzaklaştırılmalıdır. Kullanılacak retraksiyon yöntemi klinik duruma göre seçilmelidir.

Aydınlatma koşulları : Ortam aydınlatmasının tarama süresini ve doğruluğu etkileyebildiği, ancak bu etkinin tarayıcılar arasında farklılık gösterdiği dikkate alınmalıdır. Tarama sırasında mümkün olduğunca kararlı bir aydınlatma ortamı sağlanmalı ve cihaz üreticisinin önerileri esas alınmalıdır.

Tarama sırasında

Tarama yolu belirlenirken öncelikle kullanılan cihaz için önerilen protokol dikkate alınmalıdır. Farklı AİT sistemlerinin görüntü elde etme ve görüntü birleştirme algoritmaları aynı olmadığından, belirli bir tarayıcıyla başarılı bulunan bir tarama stratejisinin başka bir sisteme doğrudan aktarılması uygun olmayabilir. Tarama hareketinin kontrollü ve mümkün olduğunca süreklilik gösterecek şekilde yürütülmesi, özellikle geniş alanların kaydında önem taşır.

Tarama sırasında dil, yanak ve hareketli yumuşak dokular mümkün olduğunca görüntü alanından uzaklaştırılmalıdır. Tarayıcının yüzey takibini kaybetmesi halinde, cihazın yeniden konumlandırma yöntemine uygun biçimde daha önce başarıyla kaydedilmiş ve ayırt edilebilir geometrik özelliklere sahip bir bölgeden devam edilmesi, yanlış görüntü eşleştirme riskini azaltabilir. Gereksiz yumuşak doku veya hatalı yüzeylerin modele dahil olduğu durumlarda yazılımın düzenleme araçları kullanılabilir; ancak geniş bir geometrik bozulmanın yalnızca lokal düzeltmeyle giderilemeyebileceği unutulmamalıdır.

İmplant taramalarında scan body'nin implant veya abutment bağlantısına tam olarak oturduğu, bağlantı bölgesinde taramayı veya oturumu etkileyebilecek debris bulunmadığı ve taranabilir yüzeylerin yeterince görünür olduğu kontrol edilmelidir. Scan body tasarımı, implantların dağılımı ve kullanılan tarayıcı tam ark doğruluğunu etkileyebildiğinden, çok implantlı tam ark vakalarında yardımcı referanslar, splintleme veya alternatif dijital kayıt yöntemleri klinik gereksinime ve kullanılan sisteme göre değerlendirilebilir.

Tarama sonrası kalite kontrol

Tarama tamamlandıktan sonra dijital model, hasta klinikten ayrılmadan önce mümkünse sistematik olarak değerlendirilmelidir. Preparasyon sınırları, proksimal yüzeyler, derin anatomik bölgeler ve implant taramalarında scan body yüzeyleri farklı açılardan incelenerek eksik, bulanık veya geometrik olarak şüpheli alanlar belirlenmelidir. Tam ark taramalarda özellikle taramanın başlangıç noktasından uzak bölgelerde model sürekliliğinin korunup korunmadığına dikkat edilmelidir.

Lokal bir veri eksikliği saptandığında ilgili alanın yazılım aracılığıyla çıkarılarak yeniden taranması pratik bir düzeltme yöntemidir. Bununla birlikte cut-out ve yeniden tarama işleminin kendisi de yeni bir görüntü birleştirme basamağı oluşturur. Guo ve arkadaşları (2024), üç farklı AİT ile gerçekleştirdikleri in vitro çalışmada cut-out ve yeniden tarama işlemlerinin tarama gerçekliğini azalttığını bildirmiştir. Tekrarlanan yeniden taramalarda hatanın sürekli olarak birikmediği görülmekle birlikte, doğruluğun korunması amacıyla yeniden taranan alanın mümkün olduğunca sınırlı tutulması önerilmiştir. Klinik veriler de oluşan sapmanın ağırlıklı olarak yeniden taranan bölgede yoğunlaştığını ve büyüklüğünün kullanılan AİT sistemine göre değişebildiğini göstermektedir.

Bu nedenle küçük ve lokal veri eksikliklerinde sınırlı bir yeniden tarama uygulanabilirken, modelde geniş bir geometrik bozulma, çift kontur, belirgin ark deformasyonu veya hatalı görüntü birleştirme bulgusu varsa sorunun yalnızca lokal veri eklenmesiyle düzeltilebileceği varsayılmamalıdır. Böyle durumlarda taramanın ilgili bölümünün veya gerektiğinde tamamının yeniden alınması daha güvenilir olabilir.

İnteroklüzal kayıt da tarama sonrası kontrolde ayrı olarak değerlendirilmelidir. Maksiller ve mandibular modeller arasındaki ilişki hastanın klinik kapanışıyla karşılaştırılmalı; yazılımın gösterdiği oklüzal temaslar tek başına kesin referans olarak kabul edilmemelidir. Dijital oklüzal değerlendirme yöntemleri diş temaslarının yerini göstermede yararlı olmakla birlikte, temas yoğunluğunun ve gerçek interoklüzal ilişkinin değerlendirilmesinde sınırlılıklar göstermektedir (Seth-Johansen & Gotfredsen, 2025). Şüpheli durumlarda dijital kayıt, klinik oklüzal değerlendirme yöntemleriyle doğrulanmalıdır.

Laboratuvara gönderilecek dijital modelin teknik olarak eksiksiz olması kadar, vakaya ait klinik bilgilerin doğru aktarılması da önemlidir. Preparasyon sınırının konumu, restorasyon tipi, oklüzal ilişkiler ve gerektiğinde klinik fotoğraflar laboratuvar iletişiminin bir parçası olmalıdır. Tarama doğruluğu, uygun olmayan preparasyon tasarımının veya eksik klinik bilginin neden olduğu hataları telafi edemez.

7. Sık Karşılaşılan Sorunlar ve Çözüm Yaklaşımları

Tablo 4. Sık görülen dijital tarama sorunları ve olası çözümler

Sorun	Olası neden	Yaklaşım
Preparasyon sınırının eksik veya belirsiz görünmesi	Tükürük veya kan kontaminasyonu, gingival dokunun bitim hattını örtmesi, yetersiz optik erişim	Bölge yeniden değerlendirilerek sıvı kontrolü ve gerektiğinde gingival deplasman sağlanmalı; yalnızca gerekli alan sınırlı olarak yeniden taranmalıdır.
Modelde çift kontur veya yüzey katlanması	Tarayıcının konum takibini kaybetmesi ve ardışık görüntülerin hatalı eşleştirilmesi	Şüpheli alanın yaygınlığı değerlendirilmelidir. Lokal bir hata ise ilgili veri kontrollü biçimde çıkarılabilir; geniş geometrik deformasyonda taramanın yeniden alınması düşünülmelidir.
Tam arkın distal bölümünde uzama veya deformasyon	Uzun tarama mesafesi boyunca birikimli görüntü birleştirme sapması	Tarama yolu ve modelin genel geometrisi kontrol edilmeli; belirgin deformasyonda yalnızca distal bölgeye ek veri eklemek yerine taramanın güvenilirliği yeniden değerlendirilmelidir.
Parlak veya translüsent restorasyon yüzeyinde veri kaybı	Yüzeyin optik özellikleri, kontaminasyon veya cihaza özgü görüntüleme sınırlılıkları	Yüzey temizlenmeli ve görünür hale getirilmeli; kullanılan tarayıcının ilgili materyal için önerdiği protokol dikkate alınmalıdır.
Dijital oklüzyonun klinik kapanışla uyuşmaması	Bukkal kaydın yetersizliği, kapanış sırasında mandibular hareket veya modellerin hatalı eşleştirilmesi	Hastanın stabil kapanışı doğrulanmalı, gerekirse bukkal kayıt yeniden alınmalı ve sanal oklüzyon klinik temaslarla karşılaştırılmalıdır.
Scan body'nin eksik tanınması veya implant konumunda şüpheli sapma	Scan body'nin tam oturmaması, yüzeyin eksik kaydedilmesi, kontaminasyon veya uzun referanssız tarama mesafesi	Scan body'nin bağlantısı ve temizliği kontrol edilmeli; eksik yüzeyler değerlendirilerek vaka ve sisteme uygun yardımcı referans veya alternatif kayıt yöntemi düşünülmelidir.

Literatürün Yorumlanmasında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Ağız içi tarayıcıların doğruluğunu değerlendiren literatür yorumlanırken çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıkların sonuçlar üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut araştırmaların önemli bir bölümü in vitro koşullarda gerçekleştirilmiştir ve kullanılan referans model, referans tarayıcı, taranan alanın uzunluğu, görüntülerin karşılaştırılmasında kullanılan yazılım ve hizalama yöntemi çalışmalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Özellikle best-fit süperpozisyon gibi hizalama yöntemleri, test ve referans modeller arasındaki genel farkı en aza indirecek şekilde çalıştığından bazı lokal veya konumsal sapmaların olduğundan daha küçük görünmesine yol açabilir.

Doğruluğun ifade edilmesinde kullanılan ölçüm yöntemleri de aynı değildir. Çalışmalarda root mean square (RMS), mean absolute deviation (MAD), doğrusal mesafe veya açısal sapma gibi farklı ölçütlerden yararlanılmaktadır. Bu metrikler aynı geometrik özelliği ölçmediğinden, farklı yöntemlerle elde edilmiş mikrometre değerlerinin doğrudan karşılaştırılması yanıltıcı olabilir. Benzer biçimde analiz yazılımı, referans geometrisinin seçimi, hizalamada kullanılan yüzey alanı ve mesh işleme yöntemleri de bildirilen sapma değerlerini etkileyebilir. Bu nedenle bir çalışmada elde edilen sayısal doğruluk değerinin yalnızca büyüklüğüne değil, bu değerin hangi yöntemle hesaplandığına da dikkat edilmelidir.

İstatistiksel anlamlılık ile klinik anlamlılık da birbirinden ayrılmalıdır. İki tarayıcı arasında birkaç mikrometrelik istatistiksel fark bulunması, bu farkın nihai restorasyonun uyumu veya klinik başarısı üzerinde mutlaka anlamlı bir etkisi olduğunu göstermez. Buna karşılık özellikle geniş tarama alanlarında veya tam ark implant restorasyonlarında küçük lineer ve açısal sapmaların ark boyunca birikmesi klinik açıdan daha önemli hale gelebilir. Tarama doğruluğuna ilişkin sonuçlar bu nedenle kullanılan protez türü ve klinik uygulamanın toleranslarıyla birlikte değerlendirilmelidir.

Literatür değerlendirilirken teknolojinin hızlı gelişimi de dikkate alınmalıdır. Ağız içi tarayıcıların donanımı kadar görüntü birleştirme ve veri işleme yazılımları da düzenli olarak güncellenmektedir. Aynı tarayıcıda farklı yazılım sürümleriyle farklı doğruluk sonuçları elde edilebildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte yazılım güncellemelerinin etkisi her tarama alanında aynı olmayabilir. Bu durum, eski cihaz veya yazılım sürümleriyle elde edilmiş sonuçların güncel sistemlere aktarılmasında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç

Ağız içi dijital ölçünün doğruluğu, tarayıcı cihazının özelliklerinden klinik anatomiye ve operatör uygulamasına kadar uzanan çok sayıda değişkenin ortak sonucudur. Tarama alanının uzunluğu, yüzey özellikleri, nem ve yumuşak doku

kontrolü, ortam aydınlatması, tarama stratejisi, yazılım algoritmaları ve operatör deneyimi elde edilen dijital modelin doğruluğunu farklı düzeylerde etkileyebilir.

Tek kron ve kısa açıklıklı sabit restorasyonlarda ağız içi tarayıcılar günümüzde öngörülebilir bir dijital ölçü yöntemi olarak kullanılabilmektedir. Tam ark dentat taramalar, tamamen dişsiz arklar ve özellikle tam ark implant uygulamalarında ise doğruluk daha fazla değişkenlik göstermekte ve kullanılan cihaz ile klinik senaryonun özellikleri daha belirleyici hale gelmektedir. Tamamen dişsiz arklarda hareketli periferik dokuların kaydı, implantlı arklarda ise scan body konumlarının uzun mesafeler boyunca doğru aktarılması halen özel dikkat gerektiren alanlardır.

Klinik uygulamada başarılı bir dijital ölçü için cihazın güncel kullanım protokolünün bilinmesi, taranacak kritik yüzeylerin görünür hale getirilmesi, sıvı ve yumuşak dokuların uygun biçimde kontrol edilmesi ve tarama sırasında yüzey takibinin korunması önemlidir. Tarama tamamlandıktan sonra dijital modelin sistematik olarak incelenmesi ve gerekli durumlarda klinik bulgularla doğrulanması, ölçüm sürecinin ayrılmaz bir parçasıdır.

Ağız içi tarayıcıların performansı değerlendirilirken yalnızca bildirilen mikrometre değerlerine odaklanmak yerine, çalışmanın klinik senaryosu, kullanılan ölçüm yöntemi ve nihai restoratif hedef birlikte değerlendirilmelidir. Dijital ölçünün klinik başarısı, tek bir cihaz özelliğinden çok, doğru endikasyon seçimi ile kontrollü ve doğrulanabilir bir dijital iş akışının sonucudur.

Kaynakça

Abduo, J., & Elseyoufi, M. (2018). Accuracy of intraoral scanners: A systematic review of influencing factors. *European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry, 26*(3), 101–121. doi:10.1922/EJPRD_01752Abduo21

Abdulateef, S., Edher, F., Hannam, A. G., Tobias, D. L., & Wyatt, C. C. L. (2020). Clinical accuracy and reproducibility of virtual interocclusal records. *Journal of Prosthetic Dentistry, 124*(6), 667–673. doi:10.1016/j.prosdent.2019.11.014

Alawawda, O., Yeşil, Z., Sakarya, R. E., Abo Haoran, M., & Yeşil, Ç. (2026). Trueness of complete arch intraoral implant scans using splinted and non-splinted scan bodies: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Prosthetic Dentistry, 136*(2), e104–e114. doi:10.1016/j.prosdent.2026.04.028

An, H., Mickesh, G. J., Cho, D., & Sorensen, J. A. (2024). Effect of finish line location and saliva contamination on the accuracy of crown finish line scanning. *Journal of Prosthodontics, 33*(1), 86–94. doi:10.1111/jopr.13658

Azevedo, L., Marques, T., Karasan, D., Fehmer, V., Sailer, I., Correia, A., & Gómez-Polo, M. (2024). Effect of splinting scan bodies on the trueness of complete arch digital implant scans with 5 different intraoral scanners. *Journal of Prosthetic Dentistry, 132*(1), 204–210. doi:10.1016/j.prosdent.2023.06.015

Cai, Z.-Z., Li, X., Wu, X.-Y., Lai, H.-C., & Shi, J.-Y. (2024). Does intra-oral scan improve the impression accuracy of full-arch implant-supported prostheses: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research, 26*(5), 847–861. doi:10.1111/cid.13321

Chinam, N., Bekkali, M., Kallas, M., & Li, J. (2023). Virtual occlusal records acquired by using intraoral scanners: A review of factors that influence maxillo-mandibular relationship accuracy. *Journal of Prosthodontics, 32*(S2), 192–207. doi:10.1111/jopr.13787

Choi, E.-J., Ko, K.-H., Huh, Y.-H., Park, C.-J., & Cho, L.-R. (2024). Effect of scan path on accuracy of complete arch intraoral scan. *Journal of Advanced Prosthodontics, 16*(6), 319–327. doi:10.4047/jap.2024.16.6.319

Guo, J., Lu, Y., Li, R., Zhou, K., Ge, R., Zhao, D., ... Wang, Y. (2024). Influence of repeated cut-off and rescanning on the trueness of the intraoral digital scans. *Journal of Dentistry, 150*, 105153. doi:10.1016/j.jdent.2024.105153

International Organization for Standardization. (2015). *ISO 12836:2015 Dentistry—Digitizing devices for CAD/CAM systems for indirect dental restorations—Test methods for assessing accuracy* (2nd ed.). Geneva, Switzerland: Author.

International Organization for Standardization. (2019). *ISO 20896-1:2019 Dentistry—Digital impression devices—Part 1: Methods for assessing accuracy*. Geneva, Switzerland: Author.

International Organization for Standardization. (2023). *ISO 5725-1:2023 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results—Part 1: General principles and definitions* (2nd ed.). Geneva, Switzerland: Author.

Kaitatzidou, A., Chalazoniti, A., Faggion, C. M., Bakopoulou, A., Barbosa-Liz, D. M., & Giannakopoulos, N. N. (2025). Digital scans versus conventional impressions in fixed prosthodontics: An overview of systematic reviews. *Journal of Prosthetic Dentistry, 134*(6), 2156–2164. doi:10.1016/j.prosdent.2024.11.002

Kanmaz, M. G., Agani Sabah, G., Balcı, M., & Erden, M. B. (2025). Comparison of intraoral scanner accuracy before and after calibration: An in vitro study. *BMC Oral Health, 25*, 1186. doi:10.1186/s12903-025-06584-0

Korkut, B., Şenol, A. A., Saygılı, C. C., Kaya, B. D., Gresnigt, M., & Özcan, M. (2026). Clinical assessment of scanning deviations of four intraoral scanner systems following the cut-out and rescan procedures with dental dam isolation. *Journal of Prosthetic Dentistry, 135*(6), 1087–1094. doi:10.1016/j.prosdent.2025.12.021

Li, H., Lyu, P., Wang, Y., & Sun, Y. (2017). Influence of object translucency on the scanning accuracy of a powder-free intraoral scanner: A laboratory study. *Journal of Prosthetic Dentistry, 117*(1), 93–101. doi:10.1016/j.prosdent.2016.04.008

Limones, A., Morton, D., Sallorenzo, A., Lin, W.-S., Sadid-Zadeh, R., Phasuk, K., ... Gómez-Polo, M. (2026). Impact of operator experience on intraoral digital scanning: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Report of the Committee on Research in Fixed Prosthodontics of the American Academy of Fixed Prosthodontics. *Journal of Prosthetic Dentistry, 135*(2), 297.e1–297.e13. doi:10.1016/j.prosdent.2025.09.008

Logozzo, S., Zanetti, E. M., Franceschini, G., Kilpelä, A., & Mäkynen, A. (2014). Recent advances in dental optics—Part I: 3D intraoral scanners for restorative dentistry. *Optics and Lasers in Engine*

BÖLÜM 51

Hemiplejik Hastalarda Üst Ekstremite Ve El Fonksiyonunu Artırmaya Yönelik Güncel Rehabilitasyon Yaklaşımları

Logain Alabadi[1]
Tuba Zoroğlu[2]

[1] FZT., Fizyoterapist, Karabük/Türkiye, ORCID: 0009-0005-9637-6874
[2] Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük/Türkiye, ORCID: 0000-0003-1267-8882

GİRİŞ

İnme (strok), tüm dünyada erişkin popülasyonda kalıcı yeti yitimine (disabilite) yol açan en yaygın nörolojik sendromlardan biri olarak kabul edilmektedir. Gelişen akut tıbbi müdahaleler ve erken dönem bakım stratejileri sayesinde inme sonrası hayatta kalma oranları belirgin şekilde artış göstermiştir. Ancak bu tablonun doğal bir sonucu olarak, yaşamlarının ilerleyen evrelerini farklı düzeylerde motor, duyusal veya bilişsel engellerle sürdürmek durumunda kalan kayda değer bir hasta kitlesi ortaya çıkmıştır (Feigin ve ark., 2014). Nörolojik rehabilitasyon kliniklerinde karşılaşılan en zorlu ve yönetimi en karmaşık süreçlerin başında ise inme sonrası motor fonksiyon kayıplarının tedavi süreci gelmektedir (Langhorne ve ark., 2011).

Etkilenen motor fonksiyonlar arasında, özellikle üst ekstremitenin (kol ve el) rehabilitasyonu büyük bir klinik engel teşkil etmektedir. İnme sonrası karşı taraf üst ekstremitede görülen hemiparezi, en sık karşılaşılan defisit olup akut dönemde hastaların %80'inden fazlasında, kronik dönemde ise %40'ın üzerinde görülmeye devam etmektedir (Hatem ve ark., 2016). Bu motor defisitler genellikle inmeden aylar sonra bile büyük ölçüde devam etmekte olup, üst ekstremitede tam bir motor restorasyonun sağlanabildiği hasta oranı oldukça sınırlı kalmaktadır (Hatem ve ark., 2016). Elin anatomik yapısının çok sayıda küçük eklemden oluşması ve ince motor beceriler için son derece karmaşık bir kortikal ağ (cortical network) kontrolüne ihtiyaç duyması, üst ekstremite iyileşme sürecini alt ekstremiteye kıyasla daha yavaş ve dirençli hale getirmektedir. Üst ekstremitedeki bu kalıcı motor kısıtlılıklar, hastaların beslenme, giyinme, kişisel hijyen gibi temel bağımsız günlük yaşam aktivitelerini (GYA) yerine getirme kapasitelerini doğrudan ve şiddetli bir biçimde sınırlandırmaktadır. Bireyin temel ihtiyaçları için başkalarına bağımlı hale gelmesi yalnızca fiziksel bir engel yaratmakla kalmaz; aynı zamanda sosyal izolasyon, depresyon ve yaşam kalitesinde dramatik bir düşüş gibi ikincil psikososyal problemlere de zemin hazırlar (Hatem ve ark., 2016). Uzun yıllar boyunca uygulanan geleneksel rehabilitasyon yöntemleri (pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri, klasik germe ve kuvvetlendirme çalışmaları) hastalara belirli bir seviyede motor kazanım sağlasa da, özellikle elin ince motor becerilerinin ve fonksiyonel kullanımının geri kazanılmasında tek başlarına yetersiz kaldıkları görülmüştür. Bu klinik yetersizlik, beynin hasar sonrası kendini yeniden organize etme ve yeni sinaptik bağlantılar oluşturma kapasitesini ifade eden "nöroplastisite" mekanizmalarını merkeze alan yeni, kanıta dayalı terapötik stratejilerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır.

Son dönemde nörorehabilitasyon çalışmalarında sıklıkla odak noktası hâline gelen bu modern yaklaşım; bireylerin motor öğrenme potansiyelini yükseltmeyi ve zarar gören sinir ağlarının yeniden şekillenmesini (kortikal yeniden yapılanmayı) doğrudan desteklemeyi amaçlamaktadır:

Ayna Terapisi: Sağlam olan tarafın gerçekleştirdiği hareketlerin ayna yardımıyla görsel olarak takip edilmesine dayanır; bu sayede beyindeki ayna nöron mekanizması harekete geçirilerek etkilenen tarafta motor iyileşme tetiklenir (Demirbaş ve ark., 2018).

Kısıtlayıcı Zorunlu Hareket Tedavisi (CIMT): Sağlam kolun günlük aktivitelerde kullanımını fiziksel yollarla engelleyerek, bireyi felçli olan kolunu aktif ve yoğun bir biçimde devreye sokmaya teşvik eder; böylelikle ekstremitenin "öğrenilmiş kullanılmama" durumuna kapılmasının önüne geçilir. Orijinal ve modifiye CIMT protokollerinin, tedavi sonrasında ve uzun dönem takipte motor fonksiyon ile günlük yaşamdaki kol-el kullanımı üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (Kwakkel ve ark., 2015).

Sanal Gerçeklik (VR) ve Robotik Rehabilitasyon: Hastaya yoğun, tekrarlayan ve görev odaklı pratik yapma imkanı sunarak nöroplastik değişimleri maksimum düzeye çıkarır ve hastanın motivasyonunu artırır (Laver ve ark., 2025). Literatürde inme sonrası nöroplastisite temelli güncel üst ekstremite rehabilitasyonu yaklaşımlarını bütüncül olarak ele alan çalışmalar sınırlı olduğundan dolayı; bu modern yaklaşımlar hakkında bilgi vermek ve hastaların tedavilerinde bu yöntemlerden faydalanacak sağlık profesyonelleri için ön bilgi oluşturmak amaçlanmıştır.

2. İNME SONRASI ÜST EKSTREMİTE VE EL FONKSİYONLARINDA GÖRÜLEN BOZUKLUKLAR

İnme sonrası üst ekstremite ve el fonksiyonlarında meydana gelen bozukluklar, hastaların bağımsızlığını ve yaşam kalitesini etkileyen en kritik nörolojik sekellerden biri olarak kabul edilmektedir. Serebrovasküler hasar, üst ekstremitenin karmaşık motor kontrol mekanizmaları ve nöroanatomik bağlantıların yoğunluğu nedeniyle alt ekstremiteye kıyasla çok daha kalıcı ve dirençli motor defisitlere yol açmaktadır. Bu durum, inme sonrasında hastaların büyük bir kısmında üst ekstremite motor bozukluklarının ortaya çıkmasına ve bu durumun kronikleşmesine neden olmaktadır (Hatem ve ark., 2016).

2.1. Üst Ekstremite Motor Fonksiyonlarında Bozulma

Serebral korteksteki motor alanların veya inen kortikospinal yolların hasar görmesi, kontralateral omuz, dirsek ve ön kol kaslarında istemli hareket kontrolünün bozulmasına neden olur. Hastalar kolunu uzayda konumlandırma, hedefe uzanma ve objeye yönelme gibi temel proksimal motor becerileri gerçekleştirmekte oldukça zorlanırlar. Bu durum, hareketin hızında, akıcılığında ve motor planlamada ciddi asimetrik bozulmalarla sonuçlanır. İnmeli hastaların önemli bir kesimi bu motor sorunlar nedeniyle kalıcı fonksiyon kayıplarıyla karşılaşmaktadır (Hatem ve ark., 2016).

2.2. El ve Parmak Fonksiyonlarında Görülen Problemler

Elin ince motor becerileri ve parmakların izole hareket yeteneği, motor korteks ve kortikospinal yol tarafından son derece seçici (selektif) bir biçimde kontrol edilir. Motor korteks veya kortikospinal yolda meydana gelen hasar, parmak kaslarının seçici aktivasyonunu bozarak izole parmak hareketlerinin bağımsızlığını azaltmakta ve bu durum azalmış el fonksiyonuyla ilişkilendirilmektedir (Lang ve Schieber, 2004). Sonuç olarak, avuç içi kavrama ve parmak ucu tutuşu gibi temel manipülatif fonksiyonlar, inme sonrası en sık ve en ağır etkilenen beceriler arasındadır. Proksimal hareketlerde kısmi bir iyileşme elde edilse bile distal segmentteki geri dönüşlerin düşük olması günlük yaşamı ciddi şekilde kısıtlamaktadır.

2.3. Tonus Değişiklikleri ve Spastisite

İnmenin akut döneminde genellikle gevşek paralizi görülürken, ilerleyen haftalarda üst motor nöron sendromunun bir parçası olarak patolojik kas tonusu artışı yani spastisite gelişir. Spastisitenin inme sonrası genellikle 1-3 ay içinde ortaya çıkıp geliştiği ve üst ekstremitede en sık parmak, el bileği ve dirsek fleksör kas gruplarında yoğunlaştığı bildirilmektedir (Kuo ve Hu, 2018). Üst ekstremitedeki bu fleksör paterndeki spastisite, el bileğinin ve parmakların bükülü pozisyonda kalmasına neden olur. Bu durum eklem hareket açıklığını (ROM) daraltarak hastanın elini fonksiyonel olarak kullanmasını engeller.

2.4. Duyu ve Koordinasyon Bozuklukları

Motor defisitlere ek olarak, inmeli hastaların önemli bir kısmında propriyosepsiyon ve dokunma duyusu gibi somatosensoriyel kayıplar sıkça gözlenmekte olup, bu duyusal defisitler motor fonksiyon ile de ilişkili bulunmaktadır (Meyer ve ark., 2016). Duyusal geri bildirimin eksikliği, hastanın nesneleri kavrarken uygulayacağı kuvveti ayarlayamamasına ve hareketlerde hedefleri ıskalamasına yol açar. Bu eksiklik hastada genel bir koordinasyon bozukluğunu beraberinde getirmektedir.

2.5. Günlük Yaşam Aktivitelerinde El Kullanımının Kısıtlanması

Motor zayıflık, spastisite ve duyusal kayıpların birleşimi; bireyin beslenme, giyinme ve kişisel hijyen gibi temel bağımsız günlük yaşam aktivitelerini (GYA) tek başına yapmasını imkansız hale getirir. Etkilenen üst ekstremiteyi kullanmakta zorlanan hasta, zamanla tüm işleri sağlam tarafıyla yapmaya başlayarak kompansatuar stratejiler geliştirir. Taub ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu davranışsal fenomende, hastanın etkilenen ekstremiteyi kullanma girişimlerinin tekrarlayan başarısızlıkla sonuçlanması, hareketin baskılanmasına ve zamanla etkilenen kolun potansiyel kullanılabilirliğinin öğrenilememesine yol açmaktadır; bu durum "öğrenilmiş kullanılmama" (learned non-use) olarak adlandırılmaktadır (Taub ve ark., 2006). Bu sendrom, fonksiyonel iyileşmenin önündeki en büyük engellerden birini oluşturur.

3. Üst Ekstremite ve El Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

3.1. Fugl-Meyer Değerlendirme Ölçeği (FMA-UE)

Fugl-Meyer Değerlendirmesi-Üst Ekstremite (FMA-UE), inme sonrası motor bozukluğun niceliksel olarak değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ölçüm aracıdır ve inme sonrası motor iyileşmenin altın standardı olarak kabul edilir (Huynh ve ark., 2023). Ölçek yüksek güvenilirlik ve güçlü geçerlilik göstermekte olup, farklı tedavi yaklaşımlarına bağlı motor kazanımlara karşı duyarlıdır (Huynh ve ark., 2023). 2023 yılında yapılan kapsamlı bir psikometrik sistematik derlemede FMA'nın farklı versiyonlarının üst ekstremite duyusal-motor fonksiyonunu ölçmedeki uygunluğu değerlendirilmiş ve tam versiyonun (50 madde) en fazla psikometrik özelliği değerlendirilen ve en çok sayıda dile çevrilen versiyon olduğu, kanıt kalitesi açısından en iyi puana sahip olduğu bildirilmiştir (de Blas-Zamorano ve ark., 2025). Bu bulgular, FMA-UE'nin klinik ve araştırma ortamlarında güvenle kullanılabilecek bir araç olduğunu doğrulamaktadır (Hervé-Colas ve ark., 2026).

3.2. Action Research Arm Test (ARAT)

Action Research Arm Test, üst ekstremite motor fonksiyonunu değerlendirmede yaygın kullanılan bir diğer güvenilir araçtır. 1981 yılında Lyle tarafından geliştirilen ve farklı popülasyonlarda kapsamlı biçimde doğrulanan ARAT, mükemmel gözlemciler arası güvenilirlik (ICC > 0.95), test-tekrar test güvenilirliği (ICC > 0.96) ve güçlü yapı geçerliliği göstermektedir (Sakamoto ve ark.,2026). Yakın tarihli uluslararası çalışmalar, ARAT'ın İspanyolca, İtalyanca ve Çince popülasyonlarda başarılı doğrulamalarla farklı kültürel bağlamlarda sağlam ölçüm özelliklerini teyit etmiştir (Sakamoto ve ark., 2026). Multimerkezli bir çalışmada Fugl-Meyer, ARAT ve Box and Block Testi'nin üçünün de gözlemciler arası ve test-tekrar test güvenilirliğinin çok yüksek olduğu (ICC ve rho > 0.95), ölçekler arasındaki korelasyonun da çok yüksek olduğu (rho > 0.92) bulunmuştur (Platz ve ark., 2005).

3.3. Box and Block Test (BBT) ve El Becerisi Ölçümleri

Box and Block Testi, özellikle paretik elin manuel becerisini nicel olarak ölçmek amacıyla kullanılan basit ve pratik bir araçtır; bir dakika içinde hareket ettirilen küp sayısını ölçerek paretik elin manuel becerisini değerlendirir (Sakamoto ve ark.,2026). Yeni geliştirilen ARAT versiyonlarının geçerliliği incelenirken BBT, kavrama kuvveti ve Motor Aktivite Günlüğü gibi ölçeklerle birlikte yakınsak geçerlilik testlerinde kullanılmıştır (Sakamoto ve ark., 2026).

3.4. Değerlendirme Araçlarının Kullanımında Güncel Eğilimler

Son yıllarda inme sonrası üst ekstremite rehabilitasyonunda kullanılan çıktı ölçütlerinin sistematik olarak incelendiği bir derlemede, 1960'tan 2021'e kadar yayımlanan randomize kontrollü çalışmalar taranmış ve çıktı ölçütlerindeki

heterojenliğin, inme iyileşmesinin ölçümünde fikir birliğine dayalı bir yaklaşıma duyulan ihtiyacı ortaya koyduğu belirtilmiştir (Teasell ve ark., 2025). Ayrıca, teknolojik gelişmelerle birlikte uzaktan değerlendirme (tele-assessment) yöntemleri de gündeme gelmiştir; 2024 yılında yayımlanan bir sistematik derlemede, inme sonrası üst ekstremite motor bozukluklarını değerlendirmek için mevcut tele-değerlendirme yöntemleri ve bunların psikometrik özellikleri incelenmiştir (Sauerzopf ve ark., 2024).

4. El Fonksiyonunu Artırmaya Yönelik Rehabilitasyon Yaklaşımları

4.1. Kısıtlayıcı Zorunlu Hareket Tedavisi (Constraint-Induced Movement Therapy - CIMT)

Kısıtlayıcı Zorunlu Hareket Tedavisi (CIMT), sağlam ekstremitenin kullanımını fiziksel olarak kısıtlayarak paretik ekstremitenin yoğun ve tekrarlayıcı kullanımını zorunlu kılan, böylece "öğrenilmiş kullanılmama" (learned non-use) fenomenini aşmayı ve kortikal yeniden yapılanmayı teşvik etmeyi amaçlayan bir yaklaşımdır (Kwakkel ve ark., 2015). İnme sonrası üst ekstremite rehabilitasyonunda en yaygın araştırılan yöntemlerden biri olan CIMT'nin farklı protokollerini karşılaştıran bir ağ meta-analizinde, CIMT protokollerinin inme sonrası üst ekstremite motor fonksiyonu ve günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki karşılaştırmalı etkinliği değerlendirilmiş ve sıralanmıştır (Gao ve ark., 2023).

4.2. Ayna Terapisi (Mirror Therapy)

Ayna terapisi, hastanın sagital düzlemine yerleştirilen bir ayna aracılığıyla sağlam ekstremitenin hareketlerinin izlenmesine dayanan ve beynin ayna nöron sistemini aktive ederek görsel geri bildirim yoluyla motor iyileşmeyi uyaran nörobilişsel bir tedavi yöntemidir (Thieme ve ark., 2018). Bu yöntemin etkinliğini inceleyen 2025 yılında yayımlanan güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde, ayna terapisinin inme hastalarında omuz, dirsek, önkol, bilek ve el fonksiyonunu içeren üst ekstremite motor fonksiyonu ile üst ekstremiteler arası koordinasyonun iyileştirilmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır (Saragih ve ark., 2025).

4.3. Robotik Rehabilitasyon

Robotik rehabilitasyon, üst ekstremitenin motor öğrenme prensiplerine uygun olarak yüksek yoğunluklu, tekrarlayıcı ve görev odaklı eğitimini sağlayan; aynı zamanda hastaya propriyoseptif ve görsel geri bildirim sunarak nöroplastisiteyi destekleyen teknoloji odaklı bir yaklaşımdır (Mehrholz ve ark., 2018). Farklı iyileşme evrelerindeki inme hastalarında robotik destekli tedavinin etkilerini inceleyen 2025 tarihli bir meta-analizde, 42 randomize kontrollü çalışmanın (n=1678) analizinde robotik destekli tedavinin motor fonksiyon (FMA-UE), kavrama kuvveti, günlük yaşam aktiviteleri ve sosyal katılımı anlamlı biçimde

iyileştirdiği, subakut dönemdeki ve şiddetli bozukluğu olan hastaların klinik olarak anlamlı iyileşme kaydettiği bulunmuştur (Wang ve ark., 2025).

4.4. Sanal Gerçeklik (Virtual Reality) Temelli Rehabilitasyon

Sanal gerçeklik (VR) temelli rehabilitasyon, hastaların bilgisayar tabanlı, etkileşimli ortamlarda görev odaklı egzersizler yapmasına olanak tanıyan; görsel, işitsel ve dokunsal geri bildirimlerle motivasyonu artırarak motor öğrenmeyi pekiştiren yenilikçi bir yöntemdir (Laver ve ark., 2025). Sanal gerçeklik temelli rehabilitasyonun üst ekstremite motor fonksiyonu üzerindeki etkinliğini değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analizde, VR rehabilitasyonunun üst ekstremite iyileşmesini artırma potansiyeli gösterdiği, ancak bu tür müdahaleler için en uygun tekniklerin hâlâ belirsizliğini koruduğu bildirilmiştir (Soleimani ve ark., 2024). Farklı VR modalitelerini karşılaştıran bir ağ meta-analizinde ise, immersif VR, immersif olmayan VR ve geleneksel oyun konsolları arasında Microsoft Kinect'in üst ekstremite motor fonksiyonunu artırmada en etkili yöntem olduğu, bunu Nintendo Wii'nin izlediği saptanmıştır (Zhang ve ark., 2025).

5. Güncel Yaklaşımların Etkinliğine İlişkin Kanıtlar

İnme sonrası üst ekstremite rehabilitasyonunda motor iyileşmenin düzeyi, uygulanan tedavinin zamanlamasına, yoğunluğuna ve tipine doğrudan bağlıdır (Hayward ve ark., 2021). 261 çalışmayı ve 9704 katılımcıyı kapsayan geniş ölçekli bir sistematik derleme, üst ekstremite müdahalelerinin etkinliğinin inme sonrası geçen süreye (iyileşme evresine) göre anlamlı ölçüde farklılaştığını ve bu nedenle müdahalelerin standartlaştırılmış iyileşme evrelerine (hiperakut, akut, erken subakut, geç subakut, kronik) göre yapılandırılması gerektiğini ortaya koymuştur (Hayward ve ark., 2021).

5.1. Akut ve Erken Subakut Dönemde Etkinlik

İnme sonrası ilk haftaları ve ayları kapsayan akut ve erken subakut dönem, beyindeki spontan biyolojik iyileşme mekanizmalarının en yoğun olduğu kritik penceredir; bu dönemde uygulanan yapılandırılmış rehabilitasyonun yoğun, tekrarlı ve ilgi çekici olması gerektiği vurgulanmaktadır (Langhorne ve ark., 2011). Bu evrede uygulanan iki taraflı (bilateral) üst ekstremite eğitiminin, akut ve subakut inme hastalarında haftada en az beş kez ve günde en az bir saat uygulandığında motor bozuklukların iyileşmesini anlamlı ölçüde desteklediği 14 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir sistematik derleme ve meta-analiz ile gösterilmiştir (Dembele ve ark., 2024). Bununla birlikte, sanal gerçeklik (VR) tabanlı müdahalelerin erken dönemdeki etkinliğine ilişkin kanıtların, çoğu derlemenin farklı iyileşme evrelerindeki hastaları bir araya toplaması nedeniyle hâlâ sınırlı ve netleştirilmeye muhtaç olduğu bildirilmektedir (Dembele ve ark., 2024).

5.2. Kronik Dönemde İyileşme Potansiyeli

Geleneksel görüşün aksine, inme sonrası altıncı aydan sonraki kronik dönemde de üst ekstremitede pratiğe bağlı motor öğrenmenin, azalmış düzeyde de olsa, devam ettiği gösterilmiştir (Antonioni ve ark., 2025). Geç subakut ve kronik dönem hastalarını kapsayan güncel bir sistematik derleme, rehabilitasyon süresindeki artışın bu ileri evrelerde de üst ekstremite sonuçlarını anlamlı ölçüde iyileştirebildiğini; ancak klinik olarak anlamlı bir kazanım için tedavi süresinde en az %200'lük bir artışın gerekebileceğini ortaya koymuştur (Patel ve ark., 2026). Bu bulgu, kronik dönemin klasik olarak düşünülenin aksine tam bir "platoya ulaşma" evresi olmadığını, aksine yeterli doz ve yoğunlukta sürdürülen müdahalelerin bu geç dönemde de fonksiyonel kazanım sağlayabileceğini desteklemektedir (Patel ve ark., 2026).

5.3. Kombine Müdahalelerin Sinerjik Etkisi

Güncel klinik araştırmalar, tekli tedavi yöntemleri yerine farklı nörofizyolojik mekanizmaları eş zamanlı hedefleyen kombine yaklaşımların araştırılmasına giderek daha fazla önem vermektedir. Robotik destekli tedavi ile ayna terapisinin birleştirilmesiyle oluşturulan "robot-ayna terapisi" (RMT) yaklaşımını inceleyen, 16 randomize kontrollü çalışmayı ve 736 hastayı kapsayan güncel bir meta-analizde, RMT'nin üst ekstremite motor fonksiyonunda (FMA-UE) anlamlı ve klinik olarak önemli bir iyileşme sağladığı, bu iyileşmenin minimal klinik olarak anlamlı fark (MCID) eşiğini aştığı bildirilmiştir (Gao ve ark., 2026). Aynı meta-analizde, RMT'nin özellikle el motor fonksiyonu ve kavrama kuvveti üzerinde de anlamlı ve güçlü etkiler oluşturduğu, ayrıca günlük yaşam aktivitelerinde de belirgin iyileşme sağladığı ortaya konmuştur (Gao ve ark., 2026). Bu sinerjik etkinin altında yatan olası mekanizmalar arasında, ayna terapisinin görsel geri bildirim yoluyla "öğrenilmiş paralizi" durumunu tersine çevirmesi, ayna nöron sisteminin robotik hareketle desteklenerek daha güçlü aktive edilmesi ve her iki yöntemin motor yeniden öğrenme sürecini farklı açılardan (görsel-algısal ve tekrarlı-hassas hareket) desteklemesi sayılmaktadır (Gao ve ark., 2026). Alt grup analizleri, RMT'nin özellikle 55 yaş ve üzeri hastalarda ve 3-6 haftalık tedavi sürelerinde en belirgin faydayı sağladığını göstermiştir (Gao ve ark., 2026). Bununla birlikte, dahil edilen çalışmaların çoğunlukla kısa süreli (altı haftayı aşmayan) izlemlerle sınırlı olması ve büyük ölçüde tek bir ülkeden (Çin) kaynaklanması, bulguların genellenebilirliğini kısıtlayan önemli metodolojik sınırlılıklar olarak öne çıkmaktadır (Gao ve ark., 2026). Bu bulgular, Bölüm 4.2 ve 4.3'te ayrı ayrı ele alınan ayna terapisi ve robotik rehabilitasyonun, birlikte uygulandığında tek başlarına sağladıkları etkilerin ötesinde, özellikle el fonksiyonuna yönelik belirgin bir sinerjik katkı sunabileceğine işaret etmektedir.

6. Sonuç ve Öneriler

6.1. Sonuç

İnme sonrası üst ekstremite motor bozuklukları, hastaların bağımsızlığını ve yaşam kalitesini derinden etkileyen karmaşık bir klinik tablodur. Bu bölümde incelenen güncel literatür, motor iyileşmenin yalnızca spontan nörolojik düzelmeye bağlı olmadığını; aynı zamanda nöroplastisiteyi destekleyen hedefe yönelik, yoğun ve tekrarlı rehabilitasyon müdahaleleriyle şekillendiğini açıkça göstermektedir. Geleneksel rehabilitasyon yöntemleri yerini giderek kısıtlayıcı zorunlu hareket tedavisi (CIMT), ayna terapisi, robotik destekli sistemler ve sanal gerçeklik (VR) gibi teknoloji odaklı yaklaşımlara bırakmaktadır. Özellikle müdahalelerin inmenin evresine (akut, subakut, kronik) göre özelleştirilmesi ve farklı mekanizmaları hedefleyen kombine stratejilerin eş zamanlı kullanılması, motor iyileşme potansiyelini maksimize etmede en umut verici yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Tablo 1. Üst Ekstremite Rehabilitasyonunda Kullanılan Güncel Yaklaşımların Karşılaştırılması

Yöntem	Temel Mekanizma	Güçlü Yönleri	Sınırlılıkları
CIMT[1]	Sağlam kolun kısıtlanması yoluyla öğrenilmiş kullanılmamanın aşılması	Motor fonksiyon ve GYA'da kalıcı kazanımlar	Sağlam kol kısıtlaması nedeniyle hasta uyumu düşük olabilir; belirli bir motor eşik gerektirir
Ayna Terapisi[2]	Ayna nöron sistemi aktivasyonu yoluyla görsel geri bildirim	Ucuz, uygulaması kolay, ekipman gerektirmez	Tek başına sınırlı etkili; genellikle kombine tedavilerde daha güçlü
Robotik Rehabilitasyon[3]	Yoğun, tekrarlayıcı, görev odaklı eğitim	Subakut ve şiddetli olgularda klinik olarak anlamlı kazanım	Maliyetli, özel ekipman ve eğitimli personel gerektirir
Sanal Gerçeklik (VR)[4]	Etkileşimli, motive edici görev odaklı pratik	Yüksek hasta motivasyonu ve katılımı	En uygun protokol ve modalite hâlâ netleşmemiş

Kaynak: [1]Kwakkel ve ark. (2015); Gao ve ark. (2023). [2]Thieme ve ark. (2018); Saragih ve ark. (2025). [3]Mehrholz ve ark. (2018); Wang ve ark. (2025). [4]Laver ve ark. (2025); Soleimani ve ark. (2024); Zhang ve ark. (2025).

6.2. Klinik Uygulamalar İçin Öneriler

Erken ve Yoğun Müdahale: Akut ve erken subakut dönemdeki hastalarda, spontan iyileşme penceresinden en iyi şekilde yararlanmak için yoğun, göreve özgü ve iki taraflı (bilateral) üst ekstremite eğitimine öncelik verilmelidir (Dembele ve ark., 2024).

Bireyselleştirilmiş Tedavi Seçimi: Tedavi yaklaşımının seçimi, hastanın inme evresine (akut, subakut, kronik) ve motor bozukluğun şiddetine göre uyarlanmalıdır; özellikle subakut dönemdeki ve şiddetli bozukluğu olan hastalarda robotik destekli tedavi gibi yoğun yöntemlerin klinik olarak daha anlamlı kazanımlar sağladığı göz önünde bulundurulmalıdır (Wang ve ark., 2025).

Kronik Dönem Hastalarının İhmal Edilmemesi: Kronik dönemdeki hastalarda motor iyileşmenin tamamen durmadığı bilinerek, bu hastalara yönelik rehabilitasyon süresi ve yoğunluğunun artırılması, klinik olarak anlamlı fonksiyonel kazanımlar sağlayabilir (Patel ve ark., 2026).

Kombine Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi: Özellikle el fonksiyonunun geri kazanılmasında, ayna terapisi ve robotik rehabilitasyon gibi farklı nörofizyolojik mekanizmaları hedefleyen yöntemlerin birlikte uygulanması, tek başına uygulanan yöntemlere kıyasla daha güçlü sinerjik etkiler sağlayabilir (Gao ve ark., 2026).

Standart Değerlendirme Araçlarının Kullanımı: Tedavi etkinliğinin objektif olarak izlenebilmesi için FMA-UE, ARAT gibi güvenilirliği ve geçerliliği kanıtlanmış standart ölçüm araçlarının klinik uygulamada rutin olarak kullanılması önerilmektedir (Platz ve ark., 2005; Huynh ve ark., 2023).

6.3. Gelecek Araştırmalar İçin Öneriler

Sanal gerçeklik (VR), zorunlu kullanım hareket terapisi (CIMT), ayna terapisi ve robotik rehabilitasyon gibi güncel yaklaşımların farklı iyileşme evrelerindeki etkinliğini netleştirmek için, daha homojen hasta gruplarıyla tasarlanmış geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, bu yöntemlerin birbiriyle entegre edildiği (örneğin robot-ayna terapisi veya VR destekli motor eğitim gibi) kombine tedavilerin uzun vadeli kalıcı etkilerini (retansiyon) değerlendiren boylamsal (longitudinal) araştırmalar desteklenmelidir.

Kaynakça

Antonioni, A., Cellini, N., Baroni, A., Fregna, G., Lamberti, N., Koch, G., ... & Straudi, S. (2025). Characterizing practice-dependent motor learning after a stroke. *Neurological Sciences*, *46*(3), 1245-1255.

de Blas-Zamorano, P., Montagut-Martínez, P., Pérez-Cruzado, D., & Merchan-Baeza, J. A. (2025). Fugl-Meyer Assessment for upper extremity in stroke: A psychometric systematic review. *Journal of Hand Therapy*.

Dembele, J., Triccas, L. T., Amanzonwé, L. E. R., Kossi, O., & Spooren, A. (2024). Bilateral versus unilateral upper limb training in (sub) acute stroke: A systematic and meta-analysis. *South African Journal of Physiotherapy*, *80*(1), 1-9.

Demirbaş, N. B., Özdolap, Ş., Sarıkaya, S., & Köktürk, F. (2018). İnmeli hastalarda ayna tedavisinin üst ekstremitede motor iyileşme ve fonksiyona etkisi. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi*, *2*(2), 173-181.

Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Krishnamurthi, R., Mensah, G. A., Connor, M., Bennett, D. A., ... & Murray, C. (2014). Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, *383*(9913), 245-255.

Gao, C., Zhang, H., He, K., Wu, L., Zhang, L., & Gao, Q. (2026). Effectiveness of mirror and robot-assisted therapy for upper extremity rehabilitation in post-stroke patients: a meta-analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, *23*(1), 61.

Gao, Q., Zhang, Y., Long, J., Pan, M., Wang, J., & Yang, F. (2023). Effect of different constraint-induced movement therapy protocols on recovery of stroke survivors with upper extremity dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Rehabilitation Research*, *46*(2), 133-150.

Hatem, S. M., Saussez, G., Della Faille, M., Prist, V., Zhang, X., Dispa, D., & Bleyenheuft, Y. (2016). Rehabilitation of motor function after stroke: a multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*, 442.

Hayward, K. S., Kramer, S. F., Dalton, E. J., Hughes, G. R., Brodtmann, A., Churilov, L., ... & Bernhardt, J. (2021). Timing and dose of upper limb motor intervention after stroke: a systematic review. *Stroke*, *52*(11), 3706-3717.

Hervé-Colas, J., Newton, S. P., Engelter, S. T., Hayward, K. S., Held, J. P., Intering, N., ... & Alt Murphy, M. (2026). Standardized international manual of the Fugl-Meyer assessment of motor function after stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *40*(4), 306-319.

Huynh, B. P., DiCarlo, J. A., Vora, I., Ranford, J., Gochyyev, P., Lin, D. J., & Kimberley, T. J. (2023). Sensitivity to change and responsiveness of the upper extremity Fugl-Meyer assessment in individuals with moderate to severe acute stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *37*(8), 545-553.

Kuo, C. L., & Hu, G. C. (2018). Post-stroke spasticity: a review of epidemiology, pathophysiology, and treatments. *International Journal of Gerontology*, *12*(4), 280-284.

Kwakkel, G., Veerbeek, J. M., van Wegen, E. E., & Wolf, S. L. (2015). Constraint-induced movement therapy after stroke. *The Lancet Neurology*, *14*(2), 224-234.

Lang, C. E., & Schieber, M. H. (2004). Reduced muscle selectivity during individuated finger movements in humans after damage to the motor cortex or corticospinal tract. *Journal of Neurophysiology*, *91*(4), 1722-1733.

Langhorne, P., Bernhardt, J., & Kwakkel, G. (2011). Stroke rehabilitation. *The Lancet*, *377*(9778), 1693-1702.

Laver, K. E., Lange, B., George, S., Deutsch, J. E., Saposnik, G., Chapman, M., & Crotty, M. (2025). Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).

Mehrholz, J., Pohl, M., Platz, T., Kugler, J., & Elsner, B. (2018). Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).

Meyer, S., De Bruyn, N., Lafosse, C., Van Dijk, M., Michielsen, M., Thijs, L., ... & Verheyden, G. (2016). Somatosensory impairments in the upper limb poststroke: distribution and association with motor function and visuospatial neglect. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *30*(8), 731-742.

Patel, M., Serrada, I., & Hordacre, B. (2026). Does more rehabilitation lead to better upper limb outcomes after stroke? A systematic review. *Frontiers in Rehabilitation Sciences*, *7*, 1753677.

Platz, T., Pinkowski, C., van Wijck, F., Kim, I. H., Di Bella, P., & Johnson, G. (2005). Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer test, action research arm test and box and block test: a multicentre study. *Clinical Rehabilitation, 19(4), 404-411*

Sakamoto, D., Hamaguchi, T., Nakayama, Y., & Abo, M. (2026). Reliability and validity of a newly developed Action Research Arm Test for upper limb function assessment in patients with stroke: A comparison with the conventional version. *PLOS ONE*, *21*(3), e0334199.

Saragih, I. D., Priyanti, R. P., Batubara, S. O., & Lee, B. O. (2025). Effects of mirror therapy on upper limb motor function of patients with stroke: A systematic

review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Rehabilitation*, *39*(1), 23-34.

Sauerzopf, L., Luft, A. R., Baldissera, A., Frey, S., Klamroth-Marganska, V., & Spiess, M. R. (2024). Remotely assessing motor function and activity of the upper extremity after stroke: A systematic review of validity and clinical utility of tele-assessments. *Clinical Rehabilitation*, *38*(9), 1214-1225.

Soleimani, M., Ghazisaeedi, M., & Heydari, S. (2024). The efficacy of virtual reality for upper limb rehabilitation in stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, *24*(1), 135.

Taub, E., Uswatte, G., Mark, V., & Morris, D. (2006). The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation. *Eura Medicophys, 42, 241-55.*

Teasell, R., Mehrabi, S., Saikaley, M., George, C., Dukelow, S. P., Harnett, A., & Fleet, J. L. (2025). A systematic review of upper extremity outcome measures assessed in randomized controlled trials of post stroke upper extremity rehabilitation over time. *Topics in Stroke Rehabilitation, 32(3), 307-322.*

Thieme, H., Morkisch, N., Mehrholz, J., Pohl, M., Behrens, J., Borgetto, B., & Dohle, C. (2018). Mirror therapy for improving motor function after stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2018*(7), CD008449.

Wang, L., Li, X., Liu, Y., Zhang, E., & Li, C. (2025). Effects of robotic-assisted upper extremity therapy for stroke patients in different recovery phases: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology, 16, 1640522.*

Zhang, J., Liu, M., Yue, J., Yang, J., Xiao, Y., Yang, J., & Cai, E. (2025). Effects of virtual reality with different modalities on upper limb recovery: a systematic review and network meta-analysis on optimizing stroke rehabilitation. *Frontiers in Neurology*, *16*, 1544135.

BÖLÜM 52

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Beslenme Ve Nütrisyonel Yaklaşım

Naci Çil[1]

[1] Uzm. Dr., Burdur Devlet Hastanesi, ORCID: 0009-0008-6018-5453

1. Giriş ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Beslenmenin Önemi

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), başlıca Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif koliti (ÜK) kapsayan, gastrointestinal sistemde kronik ve tekrarlayıcı inflamasyonla seyreden hastalıklar grubudur. Hastalığın klinik seyri; inflamasyonun lokalizasyonu ve şiddeti, gastrointestinal semptomlar, kullanılan tedaviler ve gelişen komplikasyonlara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Beslenme, İBH yönetiminde yalnızca destekleyici bir unsur değil; malnütrisyonun önlenmesi ve tedavisi, semptom yönetimi ve seçilmiş hastalarda hastalık aktivitesinin kontrolüne katkı sağlayabilen terapötik bir bileşen olarak değerlendirilmektedir (Bischoff ve ark., 2023; Hashash ve ark., 2024).

İBH'de nütrisyonel sorunların ortaya çıkışı çok faktörlüdür. Hastalık aktivitesine bağlı iştah azalması ve besin alımının düşmesi, diyare ve gastrointestinal kayıplar, malabsorpsiyon, artmış katabolizma ve semptomları azaltmak amacıyla uygulanan gereksiz besin kısıtlamaları nütrisyonel yetersizliklere katkıda bulunabilir. Güncel veriler, erişkin İBH hastalarında enerji, lif, kalsiyum ve çeşitli mikrobesinlerin alımının sıklıkla yetersiz olduğunu ve diyet kalitesinin yakından izlenmesi gerektiğini göstermektedir (Lambert ve ark., 2021; Magen-Rimon ve ark., 2023).

Nütrisyonel yaklaşımın temel amaçları; malnütrisyonun önlenmesi veya tedavi edilmesi, enerji ve protein gereksinimlerinin karşılanması, mikrobesin yetersizliklerinin belirlenmesi, gastrointestinal komplikasyonlara uygun beslenme stratejilerinin geliştirilmesi ve gerektiğinde oral, enteral veya parenteral nütrisyon desteğinin sağlanmasıdır. Bu bölümün temel çerçevesi 2020 ESPEN pratik kılavuzuna dayanmakta; klinik öneriler 2023 ESPEN güncellemesi ve 2021-2026 döneminde yayımlanan güncel kılavuz, konsensus ve çalışmalarla desteklenmektedir (Bischoff ve ark, 2020, 2023; Hashash ve ark, 2024).

2. İBH Gelişiminde Beslenmenin Rolü

İBH'nin etiyolojisi genetik yatkınlık, immün yanıt, intestinal mikrobiyota ve çevresel etmenlerin etkileşimiyle açıklanmaktadır. Beslenme, bu çevresel etmenler arasında giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bununla birlikte, İBH gelişme riskine ilişkin verilerin önemli bir bölümü gözlemsel olduğundan, tek bir besin veya besin ögesine doğrudan nedensellik atfetmek yerine genel beslenme örüntüsünün değerlendirilmesi daha uygundur (Magen-Rimon ve ark, 2023; Hashash ve ark, 2024).

Güncel klinik rehberler ve konsensuslar; meyve, sebze, tam tahıl, baklagil, balık ve tekli doymamış yağlardan zengin; ultra işlenmiş besinler, eklenmiş şeker, yüksek tuz içeriği ve işlenmiş etlerden daha düşük bir Akdeniz tipi beslenme örüntüsünün genel sağlık açısından desteklenmesini önermektedir. Bu tür sağlıklı beslenme örüntülerinin İBH gelişme riskinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğu

bildirilmekle birlikte, koruyucu etkinliğin büyüklüğü ve nedenselliği konusunda belirsizlik devam etmektedir (Hashash ve ark, 2024; Svolos ve ark, 2025).

Batı tipi diyet; yüksek yağ ve şeker içeriği, düşük lif tüketimi ve çeşitli ultra işlenmiş besin bileşenleri nedeniyle İBH patogenezinde olası bir çevresel risk örüntüsü olarak tartışılmaktadır. Güncel literatür tek tek yağ asitlerinden çok diyetin bütününü, besin işleme düzeyini ve diyet kalitesini öne çıkarmaktadır. Bu nedenle hastalık gelişimini önlemeye yönelik öneriler, belirli bir besin ögesini hedeflemekten çok dengeli ve bitkisel besin çeşitliliği yüksek bir beslenme örüntüsüne odaklanmalıdır (Magen-Rimon ve ark, 2023; Hashash ve ark, 2024).

3. Nütrisyonel Değerlendirme ve Besin Ögesi Gereksinimleri

3.1. Malnütrisyon ve nütrisyonel tarama

İBH hastaları malnütrisyon açısından riskli bir popülasyondur. Nütrisyonel tarama tanı anında başlamalı ve hastalık süresince düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Değerlendirmede yalnızca beden kütle indeksi yeterli değildir; istemsiz ağırlık kaybı, kas ve yağ dokusu kaybı, oral alım, ödem ve hastalık aktivitesi birlikte ele alınmalıdır. Güncel AGA önerileri, inflamasyondan güçlü biçimde etkilendikleri için serum albümin ve diğer serum proteinlerinin malnütrisyon tanısında tek başına kullanılmamasını vurgulamaktadır (Bischoff ve ark, 2023; Hashash ve ark, 2024).

Malnütrisyon, İBH'de enfeksiyon, hastaneye yatış, komplikasyonlar ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir. Bu nedenle risk saptanan hastalar ayrıntılı nütrisyonel değerlendirmeye yönlendirilmeli ve mümkün olduğunda İBH konusunda deneyimli bir diyetisyen tarafından izlenmelidir. Özellikle aktif hastalık, intestinal yetmezlik, fistül, kısa bağırsak ve kompleks medikal nütrisyon gereksinimi bulunan hastalarda multidisipliner yaklaşım önem taşır (Bischoff ve ark., 2023; Hashash ve ark., 2024).

3.2. Enerji gereksinimi

İBH hastalarının enerji gereksinimleri genel olarak sağlıklı popülasyona benzer kabul edilmektedir. Akut ve ağır inflamasyon sırasında istirahat enerji harcaması artabilse de fiziksel aktivitenin azalması toplam enerji harcamasındaki artışı sınırlayabilir. Klinik pratikte daha sık karşılaşılan sorun, enerji gereksiniminin belirgin biçimde yükselmesinden çok, aktif hastalık sırasında oral alımın azalması ve negatif enerji dengesinin gelişmesidir (Bischoff ve ark., 2023).

Enerji gereksinimi bireysel klinik duruma, vücut kompozisyonuna ve besin alımına göre düzenlenmelidir. Tahmin yöntemlerinin yetersiz kaldığı seçilmiş hastalarda indirekt kalorimetri kullanılabilir. Güncel yaklaşım, rutin olarak aşırı enerji verilmesinden kaçınmak ve hedefleri hastanın beslenme durumu ile hastalık aktivitesine göre uyarlamaktır (Bischoff ve ark., 2023).

3.3. Protein gereksinimi

Protein gereksinimi hastalığın aktivitesine göre farklılık göstermektedir. Remisyonda bulunan ve nütrisyonel durumu stabil erişkinlerde yaklaşık 1 g kg gün protein genellikle yeterli kabul edilirken, aktif inflamasyonda proteolitik ve katabolik yanıt nedeniyle protein alımının yaklaşık 1,2-1,5 g kg gün düzeyine çıkarılması önerilmektedir (Bischoff ve ark., 2023).

Aktif hastalık sırasında yetersiz enerji ve protein alımı, gastrointestinal kayıplar ve katabolik süreçler yağsız vücut kütlesinde azalmaya katkıda bulunabilir. Bu nedenle protein hedefleri hastalık aktivitesi, nütrisyonel durum, böbrek fonksiyonları ve bireysel tolerans dikkate alınarak belirlenmelidir (Bischoff ve ark., 2023).

3.4. D vitamini, kalsiyum ve kemik sağlığı

İBH'de kemik sağlığı; kronik inflamasyon, düşük vücut ağırlığı, yetersiz beslenme, D vitamini yetersizliği ve kortikosteroid kullanımı gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Aktif hastalıkta ve steroid tedavisi alan hastalarda D vitamini ve kalsiyum durumunun değerlendirilmesi, gereksinim halinde replasman yapılması güncel ESPEN yaklaşımının bir parçasıdır (Bischoff ve ark., 2023).

Vitamin D yetersizliği İBH'de yaygındır ve hastalık aktivitesi, düşük güneş maruziyeti, malabsorpsiyon ve kortikosteroid kullanımı gibi etmenlerle ilişkili olabilir. Güncel meta-analizler, D vitamini eksikliği için birden fazla klinik risk faktörü bulunduğunu göstermektedir. Osteopeni veya osteoporoz saptanan hastalar, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımının sağlanmasına ek olarak güncel osteoporoz tedavi ilkeleri doğrultusunda yönetilmelidir (Shi ve ark., 2021; **Bischoff ve ark., 2023).**

Tablo 1. İBH'de temel nütrisyonel değerlendirme ve gereksinimlere ilişkin güncel yaklaşım

Alan	Güncel yaklaşım
Nütrisyonel tarama	Tanıda ve izlem boyunca düzenli yapılmalı; ağırlık kaybı, oral alım ve kas/yağ dokusu birlikte değerlendirilmelidir.
Enerji	Genellikle sağlıklı popülasyona benzer gereksinimler temel alınır; bireysel klinik duruma göre düzenlenir.
Protein - aktif hastalık	Yaklaşık 1,2-1,5 g kg^{-1} $gün^{-1}$.
Protein - remisyon	Yaklaşık 1 g kg^{-1} $gün^{-1}$.
Mikrobesinler	Klinik risk ve hastalık özelliklerine göre izlenmeli; saptanan eksiklikler özgül olarak replase edilmelidir.

Alan	Güncel yaklaşım
Kemik sağlığı	D vitamini ve kalsiyum durumu özellikle aktif hastalık ve steroid kullanımında değerlendirilmelidir.

Kaynak: Bischoff ve ark., 2023; Hashash ve ark., 2024.

4. Aktif İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Diyet Yaklaşımı

4.1. Genel diyet yaklaşımı

Aktif İBH'de tüm hastalara uygulanabilecek ve her hastada remisyon sağlayacak tek bir standart "İBH diyeti" bulunmamaktadır. Buna karşın güncel kılavuzlar, beslenmenin yalnızca semptom yönetiminde değil, seçilmiş hastalarda hastalık aktivitesini etkileyebilen terapötik bir araç olabileceğini kabul etmektedir. Spesifik bir tedavi diyeti uygulanmıyorsa, genel sağlık açısından Akdeniz tipi sağlıklı beslenme örüntüsü uygun bir temel yaklaşım olarak önerilmektedir (Hashash ve ark., 2024; Svolos ve ark., 2025).

Aktif dönemde besin alımının azalması malnütrisyon riskini artırabildiği için, hastanın semptom korkusuyla geliştirdiği uzun süreli ve geniş kapsamlı kısıtlamalar özellikle sorgulanmalıdır. Diyet tedavisi, hastalık aktivitesi, lokalizasyon, striktür varlığı, gastrointestinal fonksiyon, beslenme durumu ve hastanın tedavi tercihleri birlikte değerlendirilerek, mümkün olduğunda İBH konusunda deneyimli bir diyetisyen eşliğinde planlanmalıdır (Hashash ve ark., 2024; Svolos ve ark., 2025).

4.2. Özel diyet yaklaşımları

Son yıllarda Crohn hastalığında beslenme tedavisine ilişkin kanıtlar belirgin biçimde artmıştır. DINE-CD çalışmasında spesifik karbonhidrat diyeti, hafif-orta semptomlu erişkin Crohn hastalarında Akdeniz diyetine üstün bulunmamıştır. Buna karşılık Crohn hastalığı dışlama diyeti (CDED) ile parsiyel enteral nütrisyonun, özellikle hafif-orta aktif Crohn hastalığında remisyon indüksiyonu için umut verici olduğu; 2025 ECCO konsensusunda çocuklarda önerildiği ve erişkinlerde düşünülebileceği belirtilmiştir (Lewis ve ark., 2021; Yanai ve ark., 2022; Svolos ve ark., 2025).

Bununla birlikte katı eliminasyon diyetlerinin tüm İBH hastalarına genellenmesi uygun değildir. Güncel sistematik derlemeler, solid besin temelli diyet çalışmalarında kanıt kesinliğinin çoğunlukla düşük veya çok düşük olduğunu göstermektedir. CDED gibi yapılandırılmış tedavi diyetleri seçilmiş hastalarda profesyonel izlemle uygulanmalı; düşük FODMAP yaklaşımı ise esas olarak remisyondaki hastalarda eşlik eden irritabl bağırsak benzeri semptomların kontrolü için düşünülmeli, antiinflamatuvar tedavinin yerine kullanılmamalıdır (Limketkai ve ark., 2023; Svolos ve ark., 2025; Pasta ve ark., 2025).

4.3. Aktif hastalıkta probiyotikler

Probiyotiklerin etkinliği Crohn hastalığı ile ülseratif kolit arasında farklılık göstermektedir. Güncel meta-analizler, özellikle çoklu suş içeren bazı probiyotiklerin hafif-orta ÜK'de klinik remisyonun indüksiyonu ve nüksün azaltılmasında yarar sağlayabileceğini; Crohn hastalığında ise anlamlı ve tutarlı bir yarar gösterilemediğini bildirmektedir. Bununla birlikte kanıt kesinliği genel olarak düşüktür ve sonuçlar ürünler arasında doğrudan genellenmemelidir (Estevinho ve ark., 2024).

Probiyotiklerin etkisi suş, doz ve kullanılan formülasyona bağlıdır. Bu nedenle eski çalışmalarda belirli ticari adlarla kullanılan formülasyonların sonuçları günümüzdeki tüm ürünlere aktarılmamalıdır. Probiyotik kullanımı, özellikle ağır aktif hastalık veya belirgin immün baskılanma durumunda klinik bağlam içinde değerlendirilmelidir (Bischoff ve ark., 2023; Estevinho ve ark., 2024).

5. İBH'nin Gastrointestinal Komplikasyonlarında Beslenme Yaklaşımı

5.1. Şiddetli diyare ve yüksek çıkışlı stomada sıvı-elektrolit yönetimi

Şiddetli diyare ile yüksek çıkışlı jejunostomi veya ileostomi; dehidratasyon, sodyum ve magnezyum başta olmak üzere elektrolit kayıpları, istemsiz ağırlık kaybı ve malnütrisyona neden olabilir. Yönetimde yalnızca toplam sıvı miktarını artırmak yeterli değildir; hipotonik sıvıların sınırlandırılması, uygun sodyum içeren oral rehidratasyon solüsyonlarının kullanılması ve stoma çıkışı ile hidrasyon durumunun yakından izlenmesi önemlidir (Nightingale, 2022; Wyer, 2022).

Oral yaklaşımın yetersiz kaldığı hastalarda subkutan veya intravenöz sıvı-elektrolit desteği gerekebilir. Yüksek çıkışlı stomada tedavi; rezidüel bağırsak uzunluğu, oral alım, ilaçlar ve eşlik eden intestinal yetmezlik göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Uzun süreli kayıplarda düzenli ağırlık, böbrek fonksiyonları ve elektrolit izlemi gereklidir (Nightingale, 2022; Bischoff ve ark., 2023).

5.2. İntestinal striktür ve stenozlarda diyet

Crohn hastalığında intestinal fibrozis sonucu striktür, stenoz veya obstrüksiyon gelişebilir. Güncel rehberler, semptomatik striktürü olan hastalarda kaba ve hacim oluşturan lifli besinlerin tolere edilemeyebileceğini; çiğ sebze-meyveleri pişirme, soyma, ezme veya püre haline getirme gibi doku modifikasyonlarının besin çeşitliliğini korumaya yardımcı olabileceğini belirtmektedir. Ancak düşük lifli diyetin obstrüksiyonu önlediğini gösteren güçlü klinik çalışma verisi bulunmamaktadır (Hashash ve ark., 2024; Svolos ve ark., 2025).

Beslenme yaklaşımı striktürün yeri, inflamatuvar veya fibrotik özellikleri ve obstrüktif semptomların şiddetine göre düzenlenmelidir. Enteral nütrisyonun gerektiği seçilmiş hastalarda uygun erişim yolu kullanılabilir; diyet değişiklikleri mekanik tedavi veya medikal tedavinin yerini almamalıdır (Bischoff ve ark., 2023; Svolos ve ark., 2025).

5.3. Safra asidi malabsorpsiyonunda beslenme

Crohn hastalığında terminal ileum inflamasyonu veya ileal rezeksiyon, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımdaki geri emilimini bozabilir. Kolona ulaşan safra asitlerinin artması diyareye, daha ileri olgularda ise yağ malabsorpsiyonuna katkıda bulunabilir. Beslenme tedavisi, semptomların şiddeti ve eşlik eden malabsorpsiyonun derecesine göre bireyselleştirilmelidir (Bischoff ve ark, 2023).

Safra asidi bağlayıcı tedavi alan hastalarda yağ toleransı ve gastrointestinal semptomlar izlenmelidir. Şiddetli safra asidi malabsorpsiyonu veya steatore varlığında aşırı yağ kısıtlamasının enerji yetersizliğine yol açmaması için diyet planı dikkatle yapılmalı, gerektiğinde diyetisyen desteği sağlanmalıdır (Bischoff ve ark., 2023).

5.4. Dehidratasyonun önlenmesi

Yoğun diyare, yüksek çıkışlı stoma veya fistül varlığında dehidratasyon önemli bir klinik sorundur. Hidrasyonun sürdürülmesi; böbrek fonksiyonlarının korunması, elektrolit bozukluklarının önlenmesi ve tromboembolik riskin azaltılması açısından önem taşır. Sıvı kayıpları erken tanınmalı, oral rehidratasyon solüsyonları uygun biçimde kullanılmalı ve gerekli hastalarda parenteral destek geciktirilmemelidir (Bischoff ve ark., 2023; Nightingale, 2022).

5.5. Fistüllerde nütrisyon desteği

Crohn hastalarında fistülün lokalizasyonu ve çıkış miktarı nütrisyon yolunun seçiminde belirleyicidir. Distal ve düşük çıkışlı fistüllerde enteral veya oral beslenme çoğu zaman sürdürülebilirken, proksimal veya yüksek çıkışlı fistüllerde sıvı-elektrolit kayıpları ve yetersiz emilim nedeniyle kısmi ya da tam parenteral nütrisyon gerekebilir (Couper ve ark.., 2021; Hashash ve ark., 2024).

Yüksek çıkışlı fistüllerin yönetimi; sepsis kontrolü, sıvı-elektrolit dengesi, yeterli enerji-protein desteği ve anatomik değerlendirmeyi içeren multidisipliner yaklaşım gerektirir. Nütrisyon yolu, gastrointestinal sistemin kullanılabilirliği ve fistül çıkışına göre düzenlenmeli; mümkün olduğunda enteral beslenmenin korunması hedeflenmelidir (Couper ve ark., 2021; Bischoff ve ark., 2023).

5.6. Refeeding sendromu riski

Uzun süre çok düşük enerji alan veya ciddi malnütrisyonu bulunan hastalarda beslenmenin hızlı başlanması refeeding sendromuna yol açabilir. Özellikle uzun süre yeterli beslenememiş Crohn hastalarında risk değerlendirmesi yapılmalı;

fosfat, potasyum, magnezyum ve tiamin açısından uygun önlemler alınarak enerji alımı kontrollü biçimde artırılmalıdır (Bischoff ve ark., 2023).

5.7. Ağır ülseratif kolitte beslenme

Ağır ÜK'de gastrointestinal sistem kullanılabiliyorsa enteral nütrisyon, nütrisyonel destek amacıyla güvenli bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte eksklüzif enteral nütrisyonun ÜK'de hastalık aktivitesini tedavi etmek amacıyla indüksiyon tedavisi olarak kullanılması güncel ECCO konsensusunda önerilmemektedir. PN ise intestinal yetmezlik, enteral beslenmenin kontrendike olması veya yeterli oral/enteral alımın sağlanamaması gibi durumlarla sınırlandırılmalıdır (Bischoff ve ark., 2023; Svolos ve ark., 2025).

6. Oral, Enteral ve Parenteral Nütrisyon

6.1. Oral nütrisyonel destekler

Normal beslenmeyle enerji ve protein gereksinimlerini karşılayamayan ancak oral alımı sürdürebilen hastalarda oral nütrisyonel destek ürünleri (ONS) ilk destek basamağıdır. ONS, normal beslenmenin yerine geçmekten çok günlük enerji ve besin ögesi alımını tamamlamak amacıyla kullanılır. Uygulama, hastanın gerçek besin tüketimini azaltmayacak biçimde planlanmalıdır (Bischoff ve ark., 2023).

6.2. Enteral nütrisyon

Oral beslenme ve ONS ile gereksinimler karşılanamıyorsa, gastrointestinal sistem fonksiyonel olduğu sürece enteral nütrisyon (EN) tercih edilmelidir. EN oral formüllerle veya nazogastrik/nazoenterik tüp yoluyla uygulanabilir. Güncel kılavuzlar, kullanılabilir bir gastrointestinal sistem varken PN yerine enteral yolun öncelenmesini desteklemektedir (Bischoff ve ark., 2023; Hashash ve ark., 2024).

Gastrointestinal sistem tüm gereksinimi karşılayamasa bile, tolere edilen miktarda EN'nin sürdürülmesi ve eksik kalan gereksinimin gerektiğinde PN ile tamamlanması düşünülebilir. Nütrisyon yolu hastanın emilim kapasitesi, hastalık komplikasyonları ve tedavi hedeflerine göre dinamik biçimde yeniden değerlendirilmelidir (Bischoff ve ark., 2023; Hashash ve ark., 2024).

6.3. Parenteral nütrisyon

Parenteral nütrisyon (PN), oral ve enteral yolların yetersiz, uygulanamaz veya kontrendike olduğu durumlarda yaşam kurtarıcı olabilir. Kısa bağırsak sendromu, yüksek çıkışlı gastrointestinal fistül, uzamış ileus, ciddi intestinal yetmezlik ve enteral erişimin mümkün olmadığı bazı obstrüktif durumlar başlıca endikasyonlardır (Hashash ve ark., 2024; Kohler ve ark., 2024).

PN uygulanırken kateter ilişkili enfeksiyon, metabolik komplikasyonlar, karaciğer hastalığı ve sıvı-elektrolit sorunları açısından izlem gerekir.

Gastrointestinal sistem yeniden kullanılabilir hale geldiğinde oral ve enteral alıma geçiş hedeflenmeli; mümkün olan hastalarda PN tamamlayıcı olarak kullanılmalıdır (Bischoff ve ark., 2023; Kohler ve ark., 2024).

6.4. Crohn hastalığında eksklüzif enteral nütrisyon

Eksklüzif enteral nütrisyon (EEN), aktif Crohn hastalığında hastalık modifiye edici bir beslenme tedavisidir. Çocuk ve adölesanlarda birinci basamak remisyon indüksiyon tedavilerinden biri olmaya devam etmektedir. Güncel ECCO konsensusu ayrıca EEN'nin hafif-orta Crohn hastalığı bulunan erişkinlerde de klinik ve endoskopik remisyon indüksiyonunda etkili olduğunu kabul etmektedir (Bischoff ve ark., 2023; Svolos ve ark., 2025).

Erişkinlerde EEN'nin kullanımını destekleyen kanıtlar son yıllarda artmıştır. 2026 meta-analizinde gerçek yaşam çalışmalarında yaklaşık üçte iki oranında klinik remisyon bildirilmiş; randomize çalışmalarda kortikosteroidler klinik remisyon açısından EEN'den daha etkili olmakla birlikte EEN'nin seçilmiş erişkin hastalarda güvenli bir terapötik seçenek olduğu gösterilmiştir. Hasta uyumu ve formülün kabul edilebilirliği uygulamanın temel sınırlılıklarıdır (Kaur ve ark., 2026).

6.5. Enteral nütrisyonun uygulanması ve formül seçimi

EN oral yolla veya nazogastrik/nazoenterik tüp aracılığıyla uygulanabilir. Tüple beslenmede uygulama şekli hastanın toleransına göre belirlenir. EEN tedavisinde başarı için yeterli enerji sağlanması, tedaviye uyum, düzenli klinik ve biyokimyasal izlem ve tedavi sonrasında planlı besin yeniden giriş süreci önemlidir (Bischoff ve ark., 2023; Svolos ve ark., 2025).

Formül seçiminde standart polimerik ürünler çoğu hasta için yeterlidir. Güncel konsensus ve meta-analizler, polimerik formüllerin elemental veya semi-elemental formüllerle benzer etkinlik gösterdiğini ve rutin olarak daha kompleks formüllere geçmenin gerekli olmadığını desteklemektedir (Svolos ve ark., 2025; Kaur ve ark., 2026).

Tablo 2. İBH'de medikal nütrisyon yolunun seçimine ilişkin güncel yaklaşım

Nütrisyon yolu	Güncel kullanım ilkesi
ONS	Oral beslenme yetersiz ancak sürdürülebiliyorsa ilk destek basamağıdır.
EN	Gastrointestinal sistem fonksiyonel olduğu sürece PN'ye tercih edilir.
PN	Oral/enteral yol yetersiz, uygulanamaz veya kontrendike ise kullanılır.
EEN	Aktif Crohn hastalığında çocuklarda birinci basamak; seçilmiş erişkinlerde de etkili remisyon indüksiyon seçeneğidir.

Nütrisyon yolu	Güncel kullanım ilkesi
Formül seçimi	Polimerik formüller genellikle yeterlidir; elemental veya semi-elemental formüller rutin olarak üstün değildir.

Kaynak: Bischoff ve ark., 2023; Hashash ve ark., 2024; Svolos ve ark., 2025.

7. Remisyon Döneminde Beslenme

7.1. Genel yaklaşım

Remisyon döneminde amaç yalnızca semptomsuzluğun sürdürülmesi değil, yeterli ve çeşitli beslenmenin sağlanması, gereksiz kısıtlamaların azaltılması ve uzun dönem kardiyometabolik sağlığın korunmasıdır. Spesifik bir terapötik diyet uygulanmıyorsa güncel AGA önerileri, kontraendikasyon bulunmadığı sürece Akdeniz tipi beslenme örüntüsünü genel sağlık ve iyi oluş için temel yaklaşım olarak önermektedir. Bununla birlikte hiçbir diyetin erişkin İBH hastalarında alevlenmeleri tutarlı biçimde azalttığı gösterilmiş değildir (Hashash ve ark., 2024).

Remisyonda geniş kapsamlı besin eliminasyonları rutin olarak önerilmemelidir. Bireysel intoleranslar varsa kısıtlama süreli, gerekçeli ve beslenme yeterliliğini koruyacak biçimde yapılmalıdır. 2025 ECCO konsensusunda Akdeniz diyetinin ÜK'de medikal tedaviye ek olarak remisyonun sürdürülmesinde düşünülebileceği, Crohn hastalığında ise bu amaçla öneri yapmak için kanıtın yetersiz olduğu belirtilmiştir (Svolos ve ark., 2025).

7.2. Diyet lifi

Remisyonun sürdürülmesi amacıyla tüm İBH hastalarına rutin yüksek veya düşük lifli diyet önerilmesi için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Güncel ECCO konsensusu, hem Crohn hastalığı hem ÜK'de remisyonun sürdürülmesi için yüksek veya düşük lifli diyetleri rutin tedavi olarak önermemektedir. Striktürü bulunan hastalarda ise lifin miktarından çok besinin partikül büyüklüğü ve dokusu klinik tolerans açısından önem kazanabilir (Svolos ve ark., 2025).

Striktürü olmayan ve lifli besinleri tolere eden hastalarda gereksiz lif kısıtlaması diyet çeşitliliğini azaltabilir. Buna karşılık obstrüktif semptomları bulunan hastalarda çiğ, sert ve hacim oluşturan bitkisel besinler yerine pişmiş, soyulmuş, ezilmiş veya püre kıvamında seçenekler tercih edilebilir (Hashash ve ark., 2024; Svolos ve ark., 2025).

7.3. Omega-3 yağ asitleri

n-3 yağ asidi takviyelerinin antiinflamatuvar etkileri teorik olarak ilgi çekici olsa da, güncel ESPEN kılavuzu İBH'de remisyonun sürdürülmesi amacıyla rutin n-3 yağ asidi takviyesini desteklememektedir. Bu nedenle n-3 gereksiniminin

mümkün olduğunca dengeli beslenme örüntüsü ve doğal besin kaynakları üzerinden karşılanması daha uygun bir yaklaşımdır (Bischoff ve ark., 2023).

7.4. Probiyotiklerin rolü

Probiyotiklerin remisyon dönemindeki etkinliği hastalık tipine ve kullanılan ürüne göre değişmektedir. 2024 tarihli güncel meta-analiz, bazı çoklu suş probiyotiklerin ÜK'de klinik remisyon ve nüksün önlenmesine katkı sağlayabileceğini; Crohn hastalığında ise relapsı önleyici belirgin bir etki gösterilemediğini bildirmiştir. Genel kanıt kesinliği düşük olduğundan, probiyotikler ürün bazında değerlendirilmelidir (Estevinho ve ark., 2024).

Probiyotiklerin rutin ve kontrolsüz kullanımı yerine, hastanın hastalık tipi, aktivitesi ve immün durumunun dikkate alınması gerekir. Endoskopik sonuçlar üzerindeki yarar net değildir ve farklı probiyotik formülasyonları birbirinin eşdeğeri olarak kabul edilmemelidir (Estevinho ve ark., 2024).

7.5. Remisyonda oral ve enteral nütrisyon desteği

EN veya PN, İBH'de remisyonun sürdürülmesi amacıyla rutin primer tedavi olarak kullanılmaz. Bununla birlikte Crohn hastalarında diyet danışmanlığına rağmen yetersiz beslenme sürüyorsa ONS veya EN kullanılabilir. Parsiyel enteral nütrisyonun Crohn hastalığında hastalık kontrolüne katkısı olabileceğine ilişkin yeni veriler bulunmakla birlikte, optimal miktar ve uzun dönem kullanım stratejisi halen net değildir (Bischoff ve ark., 2023; Limketkai ve ark., 2023; Svolos ve ark., 2025).

İdame veya destek amaçlı enteral nütrisyonda polimerik formüller pratik ve genellikle iyi tolere edilen seçenektir. Formül seçimi, hastanın toleransı, alerji öyküsü, maliyet ve tedaviye uyum gibi bireysel etmenler dikkate alınarak yapılmalıdır (Bischoff ve ark., 2023; Svolos ve ark., 2025).

Tablo 3. Remisyon döneminde beslenmeye ilişkin güncel temel noktalar

Konu	Güncel yaklaşım
Özel diyet	Tek bir evrensel İBH diyeti yoktur; genel sağlık için Akdeniz tipi beslenme örüntüsü uygundur.
Lif	Rutin yüksek veya düşük lif tedavisi önerilmez; striktür ve bireysel tolerans dikkate alınır.
Omega-3	Remisyonun sürdürülmesi için rutin takviye önerilmez.
Probiyotikler	ÜK ve pouchitiste seçilmiş ürünlerle yarar olabilir; Crohn hastalığında rutin önerilmez.
ONS/EN	Yetersiz beslenme diyet danışmanlığıyla düzelmiyorsa destek amacıyla kullanılabilir.

Kaynak: Hashash ve ark., 2024; Svolos ve ark., 2025; Estevinho ve ark., 2024

8. Sonuç ve Klinik Öneriler

Beslenme, İBH'nin bütüncül yönetiminde temel bileşenlerden biridir. Güncel kanıtlar, tüm hastalara uygulanabilecek tek bir terapötik diyet olmadığını; buna karşın düzenli nütrisyon taraması, yeterli enerji-protein alımı, mikrobesin izlemi ve Akdeniz tipi sağlıklı beslenme örüntüsünün çoğu hasta için uygun bir temel oluşturduğunu göstermektedir (Bischoff ve ark., 2023; Hashash ve ark., 2024; Svolos ve ark., 2025).

Aktif Crohn hastalığında enteral nütrisyonun terapötik rolü güçlenmiş; EEN'nin hem çocuklarda hem de seçilmiş erişkinlerde remisyon indüksiyonunda etkili olduğu, CDED ile parsiyel enteral nütrisyonun ise özellikle hafif-orta hastalıkta kullanılabilecek yapılandırılmış bir seçenek olduğu gösterilmiştir. Oral alım yetersizliğinde destek tedavisi ONS ve EN yönünde ilerletilmeli, PN gastrointestinal sistemin kullanılamadığı veya yetersiz kaldığı durumlara ayrılmalıdır (Hashash ve ark., 2024; Svolos ve ark., 2025; Kaur ve ark., 2026).

Remisyon döneminde gereksiz besin kısıtlamalarından kaçınılmalı, bireysel toleranslar doğrultusunda diyet çeşitliliği korunmalı ve hastaların uzman diyetisyen desteğine erişimi sağlanmalıdır. Gastrointestinal komplikasyon gelişen hastalarda sıvı-elektrolit yönetimi, besin dokusu ve nütrisyon yolu klinik probleme göre uyarlanmalıdır. Güncel yaklaşım, beslenmeyi medikal tedaviye rakip değil; hastalık evresine göre destekleyici veya seçilmiş durumlarda terapötik bir bileşen olarak konumlandırmaktadır (Bischoff ve ark., 2023; Hashash ve ark., 2024; Svolos ve ark., 2025).

Kaynakça

Bischoff, S. C., Escher, J., Hébuterne, X., Kłęk, S., Krznaric, Z., Schneider, S., ... Forbes, A. (2020). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, 39(3), 632-653. doi:10.1016/j.clnu.2019.11.002

Bischoff, S. C., Bager, P., Escher, J., Forbes, A., Hébuterne, X., Hvas, C. L., ... Weimann, A. (2023). ESPEN guideline on clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, 42(3), 352-379. doi:10.1016/j.clnu.2022.12.004

Bischoff, S. C., Ockenga, J., Eshraghian, A., Barazzoni, R., Busetto, L., Campmans-Kuijpers, M., ... Cuerda, C. (2023). Practical guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint ESPEN/UEG guideline. *Clinical Nutrition*, 42(6), 987-1024. doi:10.1016/j.clnu.2023.03.021

Couper, C., Doriot, A., Siddiqui, M. T. R., & Steiger, E. (2021). Nutrition management of the high-output fistulae. *Nutrition in Clinical Practice*, 36(2), 282-296. doi:10.1002/ncp.10608

Estevinho, M. M., Yuan, Y., Rodríguez-Lago, I., Sousa-Pimenta, M., Dias, C. C., Barreiro-de Acosta, M., ... Magro, F. (2024). Efficacy and safety of probiotics in IBD: An overview of systematic reviews and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *United European Gastroenterology Journal*, 12(7), 960-981. doi:10.1002/ueg2.12636

Hashash, J. G., Elkins, J., Lewis, J. D., & Binion, D. G. (2024). AGA Clinical Practice Update on diet and nutritional therapies in patients with inflammatory bowel disease: Expert review. *Gastroenterology*, 166(3), 521-532. doi:10.1053/j.gastro.2023.11.303

Kamel, A. Y., Johnson, Z. D., Hernandez, I., Nguyen, C., Rolfe, M., Joseph, T., ... Zimmermann, E. (2024). Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: An incidence analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 36(10), 1186-1192. doi:10.1097/MEG.0000000000002821

Kaur, K., Singh, A., Kaur, S., Sharma, R., Malik, S., Bhardwaj, A., ... Sood, A. (2026). Exclusive enteral nutrition for induction of remission in Crohn's disease in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials and real-world studies. *Indian Journal of Gastroenterology*, 45(3), 452-473. doi:10.1007/s12664-026-01989-3

Kohler, D., Freid, H., Cholewka, J., Miller, M., & Gold, S. L. (2024). The use of parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease: A detailed guide on the indications, risks, and benefits. *Nutrition in Clinical Practice*, 39(5), 1026-1036. doi:10.1002/ncp.11178

Lambert, K., Pappas, D., Miglioretto, C., Javadpour, A., Reveley, H., Frank, L., ... Hold, G. L. (2021). Systematic review with meta-analysis: Dietary intake in adults with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 54(6), 742-754. doi:10.1111/apt.16549

Lewis, J. D., Sandler, R. S., Brotherton, C., Brensinger, C., Li, H., Kappelman, M. D., ... Herfarth, H. (2021). A randomized trial comparing the Specific Carbohydrate Diet to a Mediterranean diet in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 161(3), 837-852.e9. doi:10.1053/j.gastro.2021.05.047

Limketkai, B. N., Godoy-Brewer, G., Parian, A. M., Noorian, S., Krishna, M., Shah, N. D., ... Mullin, G. E. (2023). Dietary interventions for the treatment of inflammatory bowel diseases: An updated systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 21(10), 2508-2525.e10. doi:10.1016/j.cgh.2022.11.026

Magen-Rimon, R., Day, A. S., & Shaoul, R. (2023). Nutritional aspects of inflammatory bowel disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 17(7), 731-740. doi:10.1080/17474124.2023.2231340

McDonnell, M., Sartain, S., Westoby, C., Katarachia, V., Wootton, S. A., & Cummings, J. R. F. (2023). Micronutrient status in adult Crohn's disease during clinical remission: A systematic review. *Nutrients*, 15(22), 4777. doi:10.3390/nu15224777

Nightingale, J. M. D. (2022). How to manage a high-output stoma. *Frontline Gastroenterology*, 13(2), 140-151. doi:10.1136/flgastro-2018-101108

Pasta, A., Formisano, E., Calabrese, F., Apollonio, M., Demarzo, M. G., Marabotto, E., ... Bodini, G. (2025). The use of the Crohn's disease exclusion diet (CDED) in adults with Crohn's disease: A randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Investigation*, 55(6), e14389. doi:10.1111/eci.14389

Shi, S., Feng, J., Zhou, L., Li, Y., & Shi, H. (2021). Risk factors for vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 32(6), 508-518. doi:10.5152/tjg.2021.20614

Svolos, V., Gordon, H., Lomer, M. C. E., Aloi, M., Bancil, A., Day, A. S., ... Halmos, E. P. (2025). European Crohn's and Colitis Organisation consensus on dietary management of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 19(9), jjaf122. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaf122

Wyer, N. (2022). Dietary management of patients with a high-output stoma. *Nursing Standard*, 37(4), 71-76. doi:10.7748/ns.2022.e11941

Yanai, H., Levine, A., Hirsch, A., Sigall Boneh, R., Kopylov, U., Banai Eran, H., ... Maharshak, N. (2022). The Crohn's disease exclusion diet for induction and maintenance of remission in adults with mild-to-moderate Crohn's disease

(CDED-AD): An open-label, pilot, randomised trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 7(1), 49-59. doi:10.1016/S2468-1253(21)00299-5

BÖLÜM 53

İmplant Destekli Restorasyonlarda İmmediate Yükleme

Betül İyigün[1]
Tuğçe Koyu[2]

[1] Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya/TÜRKİYE, ORCID: 0009-0004-0366-0327
[2] Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya/TÜRKİYE, ORCID: 0000-0002-2235-7540

BÖLÜM 1

Giriş

Dental implant tedavisi, parsiyel ve tam dişsizlik vakalarında fonksiyon ve estetiğin yeniden sağlanmasında yüksek başarı oranlarına sahip, öngörülebilir ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. İmplantolojinin temelini oluşturan Brånemark'ın klasik iki aşamalı tedavi protokolünde, başarılı osseointegrasyonun sağlanabilmesi amacıyla implantların yaklaşık 3–6 ay süreyle fonksiyonel yüklerden izole edilmesi önerilmiş ve bu yaklaşım uzun yıllar klinik uygulamalarda altın standart olarak kabul edilmiştir (Albrektsson & Johansson, 2001). İmplant yüzey teknolojilerindeki gelişmeler, cerrahi tekniklerin iyileşmesi ve osseointegrasyon biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte tedavi süresini kısaltmayı amaçlayan alternatif yükleme protokolleri geliştirilmiştir. Bu protokoller arasında yer alan immediate yükleme, implantın yerleştirilmesini takiben ilk 48 saat içerisinde protetik restorasyonun uygulanmasını ifade etmekte olup, uygun vaka seçimi ve yeterli primer stabilite sağlandığında öngörülebilir ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. İmmediate yükleme, implantın aynı seansta çekim soketine yerleştirilmesini ifade eden *immediate implant yerleştirme* kavramından farklıdır. İmmediate implant yerleştirme implantın çekimle aynı seansta yerleştirilmesini tanımlarken, immediate yükleme implantın yerleştirilme zamanından bağımsız olarak restorasyonun erken dönemde uygulanmasını ifade etmektedir. Günümüzde uygun cerrahi stabilite ve doğru vaka seçimi sağlandığında immediate yükleme öngörülebilir ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (Ganeles & Wismeijer, 2004; Morton ve ark., 2023; Esposito ve ark., 2013)

İmmediate yüklemenin temel amacı, osseointegrasyon süreci devam ederken hastaya erken dönemde estetik ve fonksiyon kazandırmaktır. Bu yaklaşım toplam tedavi süresini kısaltmakta, hareketli geçici protez gereksinimini azaltmakta, hasta memnuniyetini artırmakta ve özellikle estetik bölgede peri-implant yumuşak dokuların korunmasına katkı sağlamaktadır (Wittneben ve ark., 2023).

Güncel ITI ve EAO konsensus raporları ile sistematik derlemeler, uygun hasta seçimi ve doğru cerrahi-protetik planlama koşullarında immediate yükleme protokollerinin implant sağkalımı açısından erken ve konvansiyonel yükleme protokolleri ile benzer başarı oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte tedavinin başarısı; primer stabilite, kemik kalitesi, implant tasarımı, cerrahi teknik ve oklüzal yük kontrolü gibi biyolojik ve biyomekanik faktörlerin birlikte değerlendirilmesine bağlıdır (Gallucci ve ark., 2018; Donos ve ark., 2021).

Bu kitap bölümünde implant destekli restorasyonlarda immediate yükleme kavramı protetik restorasyon perspektifinden ele alınacak; geçici (provisional) ve

daimi (definitive) restorasyonların endikasyonları, biyolojik ve biyomekanik temelleri ile güncel klinik uygulamalar kanıta dayalı literatür ışığında değerlendirilecektir

BÖLÜM 2

Terminoloji ve Klinik Sınıflandırma: İmplant Yükleme Protokollerinin Tanımlanması

İmmediate yükleme protokollerinin doğru uygulanabilmesi için implant tedavisinde kullanılan terminolojinin standart biçimde tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Literatürde "immediate implant yerleştirme", "immediate restorasyon" ve "immediate yükleme" kavramları zaman zaman birbirinin yerine kullanılsa da bu terimler farklı klinik süreçleri ifade etmektedir. Terminolojideki bu farklılıklar özellikle bilimsel çalışmaların karşılaştırılmasını güçleştirebilmekte ve klinik uygulamalarda yanlış yorumlamalara neden olabilmektedir. Bu nedenle International Team for Implantology (ITI) ve European Association for Osseointegration (EAO) tarafından yayımlanan konsensus raporlarında implant yerleştirme ve yükleme zamanları birbirinden bağımsız olarak tanımlanmış ve uluslararası kabul gören standart terminoloji oluşturulmuştur (Gallucci ve ark., 2018; Donos ve ark., 2021; Morton ve ark., 2023).

2.1. ITI'ye Göre İmplant Yerleştirme ve Yükleme Terminolojisi

ITI konsensus raporlarına göre implant tedavisinin zamanlaması iki ayrı eksende değerlendirilmektedir:

1. İmplantın yerleştirilme zamanı
2. Protetik restorasyonun uygulanma (yükleme) zamanı

Bu iki zamanlama birbirinden bağımsız olup, klinik tedavi planlamasında ayrı ayrı değerlendirilmelidir (Gallucci ve ark., 2018; Morton ve ark., 2023).

Bu sınıflamaya göre;

İmmediate implant yerleştirme, implantın diş çekimini takiben aynı cerrahi seansta yerleştirilmesini ifade eder. Bu tanım yalnızca implantın yerleştirilme zamanını belirtmekte olup restorasyonun ne zaman uygulanacağı hakkında bilgi vermez.

İmmediate restorasyon (immediate provisionalization), implant yerleştirildikten sonraki ilk 48 saat içerisinde implant üzerine geçici veya daimi restorasyonun bağlanmasını ifade eder. Bu restorasyon fonksiyon dışında bırakılabileceği gibi kontrollü oklüzal temasla da planlanabilir.

İmmediate yükleme (immediate loading) ise implantın yerleştirilmesini takiben ilk 48 saat içerisinde restorasyonun fonksiyonel oklüzal yük altında bırakılmasıdır. Dolayısıyla immediate yüklemenin temel özelliği yalnızca

restorasyonun erken uygulanması değil, implantın fonksiyonel kuvvetlere maruz kalmasıdır (Gallucci ve ark., 2018; Morton ve ark., 2023).

Bu terminolojik ayrım klinik açıdan önemlidir. Çünkü her immediate restorasyon immediate yükleme anlamına gelmemektedir. Özellikle estetik bölgede uygulanan birçok geçici restorasyon, peri-implant yumuşak dokuların şekillendirilmesi amacıyla hazırlanmakta ve oklüzal temas tamamen elimine edilmektedir. Bu tür restorasyonlar immediate restorasyon olarak değerlendirilirken, fonksiyonel yük taşımadıkları için immediate yükleme kapsamında kabul edilmemektedir (Gallucci ve ark., 2018; Aiquel ve ark., 2021).

2.2. Yükleme Zamanına Göre Klinik Protokoller

ITI ve EAO konsensus raporlarına göre implant destekli restorasyonlarda yükleme zamanı üç temel protokol altında sınıflandırılmaktadır (Ganeles & Wismeijer, 2004; Gallucci ve ark., 2018; Morton ve ark., 2023)

İmmediate yükleme

İmplantın yerleştirilmesini takiben ilk 48 saat içerisinde fonksiyonel olarak yüklenmesini ifade etmektedir. Bu yaklaşımda amaç, yeterli primer stabilite sağlanan implantlarda osseointegrasyon süreci devam ederken hastaya erken dönemde estetik ve fonksiyon kazandırmaktır. (Morton ve ark., 2023).

Erken yükleme (Early loading)

Erken yükleme, implantın yerleştirilmesinden 1 hafta ile 2 ay arasında protetik olarak fonksiyona alınmasını ifade eder. Bu yaklaşım, immediate ve konvansiyonel yükleme arasında yer almakta olup yeterli primer stabiliteye sahip ancak immediate yükleme için uygun görülmeyen olgularda tercih edilmektedir (Ganeles & Wismeijer, 2004; Gallucci ve ark., 2018).

Konvansiyonel (gecikmiş) yükleme

Konvansiyonel yükleme ise implantın yerleştirilmesinden 2 ay veya daha uzun süre sonra fonksiyonel olarak yüklenmesidir. Brånemark'ın klasik iki aşamalı protokolüne dayanan bu yaklaşım, osseointegrasyonun tamamlanmasını takiben restorasyonun uygulanmasını esas almakta ve uzun yıllar implant tedavisinde standart yaklaşım olarak kabul edilmiştir (Albrektsson & Johansson, 2001; Gallucci ve ark., 2018).

Güncel sistematik derlemeler ve konsensus raporları, uygun vaka seçimi, yeterli primer stabilite ve kontrollü oklüzal yükleme sağlandığında immediate ve erken yükleme protokollerinin implant sağkalımı açısından konvansiyonel yükleme ile benzer klinik başarı oranlarına ulaşabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte bu sonuçlar, immediate yüklemenin tüm hastalar için uygun olduğu anlamına gelmemektedir. Aksine, konsensus raporları immediate yüklemeyi dikkatli vaka seçimi ve uygun cerrahi-protetik planlama gerektiren

seçilmiş bir tedavi yaklaşımı olarak tanımlamaktadır (Esposito ve ark., 2013; Gallucci ve ark., 2018; Donos ve ark., 2021; Morton ve ark., 2023).

BÖLÜM 3

İmmediate Yüklemenin Biyolojik ve Biyomekanik Temelleri

İmmediate yükleme protokollerinin başarısı, implant ile çevre kemik arasında gelişen osseointegrasyon süreci ile implant üzerine iletilen kuvvetlerin biyomekanik olarak kontrol edilmesine bağlıdır. Erken iyileşme döneminde implantın primer stabilitesinin korunması ve implant-kemik arayüzündeki biyolojik iyileşmenin sağlıklı şekilde ilerlemesi, uzun dönem implant başarısını belirleyen temel faktörlerdir. Bu nedenle immediate yükleme, yalnızca restorasyonun erken uygulanmasını değil, biyolojik ve biyomekanik prensiplerin birlikte değerlendirildiği bir tedavi yaklaşımını ifade etmektedir (Albrektsson & Johansson, 2001; Gallucci ve ark., 2018; Aiquel ve ark., 2021).

3.1. Osseointegrasyon ve Primer Stabilite

Osseointegrasyon, implant yüzeyi ile canlı kemik arasında doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantının oluşması olarak tanımlanmaktadır. Cerrahi yerleştirmeyi takiben inflamasyon, erken kemik oluşumu (woven bone) ve kemik remodelingi fazlarından oluşan biyolojik iyileşme süreci başlar. Bu dönemde implantın mekanik stabilitesini ifade eden primer stabilite, yeni kemik oluşumu ile gelişen sekonder stabilite sağlanıncaya kadar implantın başarısında belirleyici rol oynar (Albrektsson & Johansson, 2001).

Primer stabilitenin değerlendirilmesinde yerleştirme torku (insertion torque), rezonans frekans analizi (ISQ), kemik kalitesi ve implant tasarımı birlikte dikkate alınmalıdır. Güncel ITI ve EAO konsensus raporları, bu parametrelerin tek başına mutlak başarı kriteri olarak değerlendirilmemesi, klinik ve radyografik bulgularla birlikte yorumlanması gerektiğini vurgulamaktadır (Gallucci ve ark., 2018; Donos ve ark., 2021).

3.2. Mikrohareket ve Biyomekanik Kontrol

Mikrohareket, implant ile çevre kemik arasında meydana gelen relatif hareketi ifade eder. Deneysel çalışmalar, implant-kemik arayüzündeki mikrohareketin yaklaşık 50–150 μm sınırları içerisinde kalmasının osseointegrasyon ile uyumlu olduğunu, bu sınırların aşılması durumunda ise fibröz bağ dokusu oluşumu riskinin arttığını göstermektedir (Brunski, 1999).

Mikrohareket yalnızca oklüzal kuvvetlerden etkilenmez; kemik kalitesi, implant tasarımı, primer stabilite ve protetik restorasyonun özellikleri de biyomekanik davranışı belirlemektedir. Bu nedenle immediate yükleme protokollerinde amaç, implant üzerine iletilen kuvvetleri biyolojik tolerans sınırları içerisinde tutacak kontrollü bir yük dağılımı sağlamaktır (Akat & Ünsal, 2015; Aiquel ve ark., 2021).

Bu amaçla oklüzal temasların dikkatle düzenlenmesi, lateral kuvvetlerin azaltılması ve uygun oklüzal morfolojinin oluşturulması önerilmektedir. ITI konsensusu, kontrollü oklüzal tasarımın immediate yükleme başarısının ayrılmaz bir parçası olduğunu vurgulamaktadır (Gallucci ve ark., 2018; Wittneben ve ark., 2018).

3.3. Kemik Kalitesi ve Yük Dağılımı

Kemik kalitesi, immediate yükleme başarısını etkileyen en önemli lokal faktörlerden biridir. Yoğun kortikal kemiğin bulunduğu bölgelerde primer stabilite daha kolay sağlanırken, düşük kemik yoğunluğuna sahip bölgelerde implant-kemik arayüzündeki biyomekanik stres artabilmektedir. Bu nedenle implantın üç boyutlu doğru konumlandırılması ve yeterli kortikal desteğin sağlanması erken dönemde stabilitenin korunmasına katkıda bulunmaktadır (Misch, 2008; Aiquel ve ark., 2021).

Biyomekanik yüklerin implantlar arasında dengeli dağıtılması da immediate yüklemenin başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Özellikle tam ark rehabilitasyonlarında implantların rijit bir restorasyonla splintlenmesi, her bir implant üzerine iletilen stresi azaltarak biyomekanik dengeyi desteklemektedir. Bu prensip, Paulo Maló tarafından tanımlanan All-on-4 konseptinin temelini oluşturmakta olup uzun dönem klinik çalışmalarla da desteklenmektedir (Maló ve ark., 2005; Maló ve ark., 2015; Maló ve ark., 2019).

3.4. Hasta Seçimi ve Klinik Karar Kriterleri

İmmediate yükleme protokollerinde başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için biyolojik ve biyomekanik koşulların dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle güncel ITI ve EAO konsensus raporları, immediate yüklemeyi tüm olgular için standart bir yaklaşım olarak değil, uygun vaka seçimi yapılan hastalarda uygulanması gereken bir tedavi protokolü olarak tanımlamaktadır (Gallucci ve ark., 2018; Donos ve ark., 2021; Morton ve ark., 2023).

Klinik karar sürecinde aşağıdaki kriterler birlikte değerlendirilmelidir:

- **Sistemik sağlık durumu:** Kontrolsüz diyabet, immün yetmezlik, baş-boyun radyoterapisi öyküsü, metabolik kemik hastalıkları ve yoğun sigara kullanımı iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir (Akat & Ünsal, 2015; Esposito ve ark., 2013).
- **Lokal kemik koşulları:** Yeterli kemik hacmi ve uygun kemik kalitesi primer stabilitenin sağlanması açısından temel gerekliliklerdir. Özellikle posterior maksillada düşük kemik yoğunluğu nedeniyle dikkatli değerlendirme yapılmalıdır (Akat & Ünsal, 2015; Aiquel ve ark, 2021).
- **Primer stabilite:** Yerleştirme torku ve ISQ değerleri klinik değerlendirmeyi destekleyen önemli parametrelerdir. Ancak bu

değerler tek başına karar kriteri olarak kullanılmamalıdır (Morton ve ark., 2023).

- **Oklüzal risk faktörleri:** Bruksizm ve diğer parafonksiyonel alışkanlıklar biyomekanik yükleri artırabileceğinden gerekli oklüzal düzenlemeler yapılmalı ve hastalar düzenli takip edilmelidir (Akat & Ünsal, 2015).
- **Restorasyon tipi:** Tek diş vakalarında kontrollü veya non-fonksiyonel geçici restorasyonlar tercih edilirken, tam ark rehabilitasyonlarında implantların splintlenmesi biyomekanik açıdan daha öngörülebilir sonuçlar sağlamaktadır (Chiapasco, 2004; Gallucci ve ark., 2018).

Sonuç olarak immediate yükleme kararı; sistemik sağlık durumu, lokal kemik özellikleri, primer stabilite, oklüzal risk faktörleri ve planlanan restorasyon tipi birlikte değerlendirilerek verilmelidir. Güncel kanıtlar, bu kriterlerin sağlandığı olgularda immediate yüklemenin yüksek implant sağkalımı ve başarılı klinik sonuçlar sunduğunu göstermektedir (Esposito ve ark., 2013; Morton ve ark., 2023).

BÖLÜM 4

İmmediate Yüklemede Protetik Restorasyon Seçimi: Geçici mi, Daimi mi?

İmmediate yükleme protokollerinde restorasyon tipinin seçimi, yalnızca estetik ve fonksiyonun sağlanmasına değil, aynı zamanda osseointegrasyonun korunmasına ve biyomekanik yüklerin kontrolüne de bağlıdır. Bu nedenle güncel ITI ve EAO konsensus raporları, geçici restorasyonları standart yaklaşım, daimi restorasyonları ise yalnızca seçilmiş klinik olgularda değerlendirilebilecek bir seçenek olarak kabul etmektedir (Gallucci ve ark., 2018; Hämmerle ve ark., 2021).

4.1 Klinik Karar Yaklaşımı

İmmediate yükleme planlanan olgularda restorasyon tipi aşağıdaki klinik kriterler birlikte değerlendirilerek belirlenmelidir.

- Primer stabilite
- Kemik kalitesi
- Oklüzal risk faktörleri
- Restorasyon tipi (tek diş, parsiyel veya tam ark)
- Hastanın sistemik durumu ve takip olanağı

Bu kriterler doğrultusunda önerilen klinik yaklaşım Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. İmmediate yüklemede restorasyon seçimini etkileyen klinik faktörler

Klinik durum	Önerilen yaklaşım
Yüksek primer stabilite ve düşük biyomekanik risk	İmmediate yükleme değerlendirilebilir.
Sınırda primer stabilite	Non-fonksiyonel geçici restorasyon tercih edilir.
Düşük primer stabilite veya yüksek oklüzal risk	Erken veya konvansiyonel yükleme önerilir.
Tek diş restorasyonları	Geçici restorasyon ilk tercih olmalıdır.
Tam ark rehabilitasyonları	Splintlenmiş geçici restorasyonlar önerilir; seçilmiş olgularda daimi restorasyon değerlendirilebilir.

4.2 Konsensus Raporlarının Klinik Yaklaşımı

ITI ve EAO konsensus raporları, immediate yükleme protokollerinde geçici restorasyonların ilk tercih olması gerektiğini vurgulamaktadır. Bunun temel nedenleri;

- Oklüzal temasların kolaylıkla düzenlenebilmesi,
- Restorasyonun gerektiğinde revize edilebilmesi,
- Peri-implant yumuşak dokuların kontrollü olarak şekillendirilebilmesi ve
- Osseointegrasyon süreci tamamlanıncaya kadar biyomekanik risklerin azaltılabilmesidir (Gallucci ve ark., 2018; Donos ve ark., 2021).

Buna karşılık daimi restorasyonlar; yeterli primer stabilite, düşük biyomekanik risk ve kontrollü oklüzal koşulların birlikte sağlandığı seçilmiş olgularda değerlendirilebilir. Bununla birlikte güncel literatürde, immediate yükleme amacıyla daimi restorasyon kullanımının geçici restorasyonlara üstünlük sağladığını gösteren güçlü kanıtlar bulunmamaktadır (Esposito ve ark., 2013).

Tam ark rehabilitasyonlarında ise biyomekanik prensipler tek diş restorasyonlarından farklıdır. İmplantların rijit bir restorasyon ile splintlenmesi, oklüzal kuvvetlerin implantlar arasında dağılımına katkı sağlamakta ve immediate yüklemenin öngörülebilirliğini artırmaktadır. Bu yaklaşımın en iyi bilinen örneği All-on-4 konsepti olup, uygun vaka seçimi yapıldığında yüksek implant sağkalım oranları bildirilmiştir (Maló ve ark., 2005; Maló ve ark., 2019).

BÖLÜM 5

İmmediate Yüklemede Geçici (Provisional) Protetik Protokoller

İmmediate yükleme protokollerinde geçici restorasyonlar yalnızca erken dönemde estetik ve fonksiyon sağlayan restorasyonlar değil, aynı zamanda peri-implant yumuşak dokuların şekillendirilmesi, çıkış profilinin oluşturulması ve nihai restorasyon için uygun biyolojik ortamın hazırlanmasında aktif rol oynayan tedavi bileşenleridir. Bu nedenle güncel ITI ve EAO konsensus raporları, uygun vaka seçimi yapılan immediate yükleme olgularında geçici restorasyonları standart protetik yaklaşım olarak önermektedir. (Gallucci ve ark., 2018; Donos ve ark., 2021).

5.1. Geçici Restorasyonların Klinik Amaçları

Geçici restorasyonların temel klinik amaçları aşağıda özetlenmiştir:

- Erken dönemde estetik ve fonksiyonun sağlanması,
- Peri-implant yumuşak dokuların desteklenmesi ve yönlendirilmesi,
- Doğal çıkış profilinin oluşturulması,
- Daimi restorasyon öncesinde estetik ve fonksiyonun değerlendirilmesi,
- Gerektiğinde restorasyon konturu ve oklüzyonunun kolaylıkla revize edilebilmesi (Gallucci ve ark., 2018; Buser ve ark., 2017).

Özellikle anterior estetik bölgede uygulanan geçici restorasyonların, peri-implant yumuşak doku stabilitesini desteklediği ve estetik sonuçları iyileştirdiği bildirilmektedir (Buser ve ark., 2017).

5.2. Tek Diş Anterior Vakalarda Geçici Restorasyon Protokolü

Tek diş anterior restorasyonlar, immediate yükleme uygulamalarının estetik açıdan en hassas endikasyonları arasında yer almaktadır. Bu bölgede amaç yalnızca osseointegrasyonun sağlanması değil, aynı zamanda doğal diş görünümüne yakın peri-implant yumuşak doku mimarisinin oluşturulmasıdır. Bu nedenle geçici restorasyon, iyileşme sürecinde yumuşak dokuları yönlendiren biyolojik bir rehber olarak değerlendirilmektedir (Buser ve ark., 2017; Cosyn ve ark., 2019).

Anterior bölgede geçici restorasyon planlanırken aşağıdaki prensiplere dikkat edilmelidir:

- Vida tutuculu restorasyonlar tercih edilmelidir.
- Santrik ve eksantrik oklüzal temaslardan kaçınılmalıdır.
- Restorasyon konturları yumuşak dokular üzerinde basınç oluşturmayacak şekilde düzenlenmelidir.

- Çıkış profil kademeli olarak şekillendirilmelidir.
- İyileşme sürecinde restorasyon gerektiğinde revize edilmelidir (Gallucci ve ark., 2018; Aiquel ve ark., 2021).

Bu yaklaşımın, peri-implant yumuşak doku stabilitesini artırdığı ve Pembe Estetik Skor (PES) değerlerini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (Cosyn ve ark., 2019).

5.2.1. Transgingival Kontur Yönetimi

İmmediate yükleme uygulamalarında estetik başarının temel belirleyicilerinden biri, restorasyonun transgingival konturunun doğru planlanmasıdır. Günümüzde implant üstü restorasyonların transgingival profili kritik zon ve subkritik zon olmak üzere iki bölümde değerlendirilmektedir (Su ve ark., 2010; González-Martín ve ark., 2020).

Kritik zon

Kritik zon, gingival marjinin hemen apikalinde bulunan yaklaşık 1 mm'lik bölgedir ve gingival marjin seviyesi, zenith pozisyonu ile papil formunun şekillenmesinde belirleyici rol oynar.

Bu bölgede amaç;

- Doğal diş morfolojisini taklit eden kontrollü konveks bir kontur oluşturmak,
- Gingival marjin stabilitesini korumak,
- Papil formunu desteklemektir (Su ve ark., 2010).

Aşırı konveks restorasyon konturları gingival marjinin apikale yer değiştirmesine neden olabilirken, yetersiz kontur desteği estetik kayıpla sonuçlanabilmektedir.

Subkritik zon

Subkritik zon, kritik zonun apikalinde yer alır ve implant platformuna kadar uzanır. Bu bölge peri-implant yumuşak dokuların hacimsel desteğinden sorumludur.

Literatürde subkritik zonun hafif konkav olarak şekillendirilmesi önerilmektedir. Bu tasarımın;

- Fasiyal yumuşak doku hacmini artırdığı,
- Yumuşak doku kollapsını azalttığı,
- Gingival resesyon riskini düşürdüğü,
- Daha doğal çıkış profilinin oluşumuna katkı sağladığı bildirilmektedir (González-Martín ve ark., 2020).

İmplant üstü geçici restorasyonda kritik ve subkritik zonların şematik gösterimi Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Kritik ve subkritik zonların şematik gösterimi

5.2.2. Mukoza Tüneli Kavramı

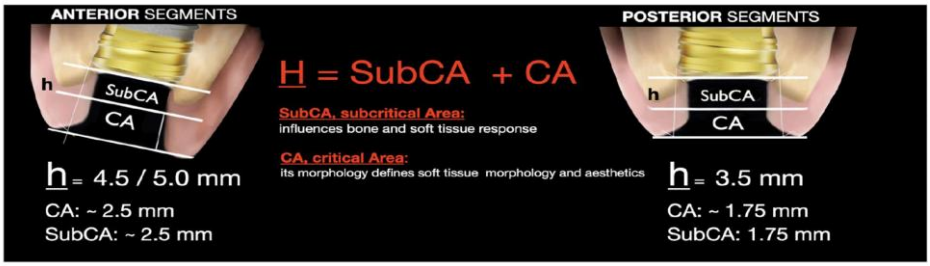
Transgingival konturun biyolojik prensiplere uygun olarak oluşturulabilmesi için implant platformu ile gingival marjin arasında yeterli dikey mesafenin bulunması gerekmektedir. Literatürde mukoza tüneli olarak tanımlanan bu mesafe, emergence profilinin kademeli olarak şekillendirilmesine olanak sağlar.

Mukoza tünelinin yetersiz olduğu olgularda emergence profilinin aşırı konturlu hazırlanması kaçınılmaz hale gelmekte ve bu durum yumuşak doku stabilitesini olumsuz etkileyerek uzun dönemde estetik komplikasyon riskini artırmaktadır (Springer ve ark., 2025).

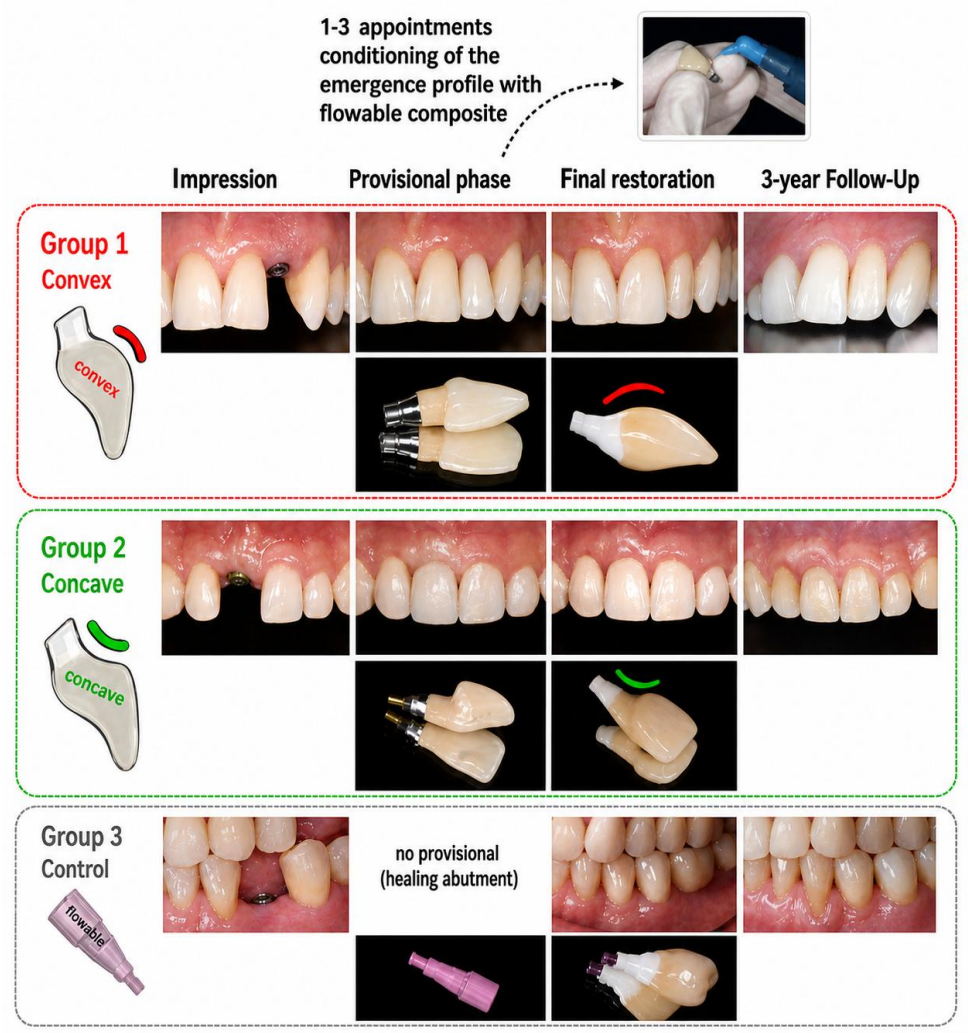
Klinik uygulamada;

- İmplant platformu ile gingival marjin arasında yeterli vertikal mesafe bırakılmalı,
- Çıkış profili bu mesafe içerisinde kademeli olarak oluşturulmalı,
- Restorasyon yumuşak dokuyu desteklemeli ancak komprese etmemeli,
- İyileşme sürecinde gerektiğinde restorasyon konturu yeniden düzenlenmelidir.

Mukoza tüneli kavramı ve çıkış profilinin oluşumu Şekil 2 ve 3 de gösterilmiştir.



Şekil 2. Mukoza tüneli kavramı (Springer ve ark., 2025)



Şekil 3. Çıkış profilinin oluşumu (Endres ve ark., 2025)

5.2.3. İmmediate Yüklemede Kontur Yönetimi

Geçici restorasyonlar, iyileşme sürecinde peri-implant yumuşak dokuların yönlendirilmesini sağlayan biyolojik bir araçtır. Bu nedenle kontur tasarımında aşağıdaki temel prensiplere uyulmalıdır:

- Kritik zon doğal diş morfolojisini taklit edecek şekilde şekillendirilmelidir.
- Subkritik zon hafif konkav bırakılarak yumuşak doku hacmi desteklenmelidir.
- Restorasyon gerektiğinde modifiye edilebilecek şekilde planlanmalıdır.
- Erken dönemde mümkün olduğunca non-fonksiyonel kullanılmalıdır.

Bu yaklaşım peri-implant yumuşak doku stabilitesini destekleyerek uzun dönem estetik başarının korunmasına katkı sağlamaktadır (Donker ve ark., 2022).

5.3. Tek Diş Posterior Vakalarda Geçici Restorasyon Protokolü

Posterior bölgede uygulanan immediate yükleme protokolleri, anterior bölgeye kıyasla daha yüksek oklüzal kuvvetlere maruz kaldığından biyomekanik açıdan daha dikkatli planlanmalıdır. Bu nedenle geçici restorasyonun temel amacı, implant üzerine iletilen kuvvetleri kontrol altında tutarak osseointegrasyon sürecini desteklemektir (Gallucci ve ark., 2018).

Posterior bölgede geçici restorasyon planlanırken aşağıdaki prensiplere dikkat edilmelidir:

- Vida tutuculu geçici restorasyonlar tercih edilmelidir.
- Oklüzal temaslar mümkün olduğunca hafif tutulmalı, gerekli durumlarda tamamen elimine edilmelidir.
- Geniş oklüzal tablalar ve dik tüberkül eğimlerinden kaçınılmalıdır.
- Parafonksiyonel alışkanlıkları bulunan hastalarda immediate yükleme dikkatle değerlendirilmelidir.

Randomize kontrollü çalışmalar, uygun vaka seçimi ve kontrollü oklüzal düzenleme sağlandığında posterior bölgede immediate yükleme ile başarılı kısa ve orta dönem sonuçlar elde edilebildiğini göstermektedir. Bununla birlikte posterior bölgenin daha yüksek biyomekanik risk taşıdığı göz önünde bulundurulmalıdır (Renouar & Nisand; Wittneben ve ark., 2018).

5.4. Parsiyel Dişsizlik Vakalarında Geçici Restorasyon Protokolü

Parsiyel dişsizlik vakalarında birden fazla implantın splintlenmiş geçici restorasyon ile yüklenmesi, oklüzal kuvvetlerin implantlar arasında daha dengeli dağıtılmasına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle uygun implant sayısı ve

dağılımının sağlandığı olgularda splintlenmiş geçici restorasyonlar önerilmektedir (Morton ve ark., 2023).

Başarılı bir biyomekanik sonuç için;

- Yeterli sayıda implant kullanılmalı,
- İmplantlar uygun dağılım sağlayacak şekilde konumlandırılmalı,
- Restorasyon rijit ve pasif uyumlu olmalı,
- Oklüzal temaslar kontrollü olarak düzenlenmelidir.

Sistematik derlemeler, uygun olgularda uygulanan splintlenmiş geçici restorasyonların implant sağkalımı ve marjinal kemik seviyeleri açısından konvansiyonel yükleme ile benzer klinik sonuçlar sağladığını bildirmektedir (Esposito ve ark., 2013).

5.5. Tam Ark Vakalarda Geçici Restorasyon Protokolü

Tam ark rehabilitasyonlarında immediate yükleme, implantların rijit bir geçici restorasyon ile splintlenmesine dayanmaktadır. Bu yaklaşımın en yaygın örneği Paulo Maló tarafından tanımlanan All-on-4 konsepti olup, biyomekanik stabilitenin artırılması ve erken fonksiyonun sağlanmasını amaçlamaktadır (Maló ve ark., 2005).

Tam ark restorasyonlarında aşağıdaki protetik prensipler önerilmektedir:

- İmplantlar rijit bir geçici restorasyon ile splintlenmelidir.
- Restorasyon pasif uyum göstermelidir.
- Oklüzal şema dengeli ve kontrollü olarak düzenlenmelidir.
- Düzenli klinik kontroller ile oklüzal uyum ve implant stabilitesi takip edilmelidir.

Uygun vaka seçimi ve doğru protetik planlama ile uygulanan immediate tam ark yükleme protokollerinin yüksek implant sağkalım oranları sunduğu uzun dönem klinik çalışmalarla gösterilmiştir (Maló ve ark., 2015; Maló ve ark., 2019).

Tablo 2'de farklı klinik senaryolarda immediate yüklemede önerilen geçici restorasyon yaklaşımları özetlenmiştir.

Tablo 2. Farklı klinik senaryolarda immediate yüklemede önerilen geçici restorasyon protokolleri

Klinik Senaryo	Restorasyon Tipi	Oklüzal Yaklaşım	Temel Amaç
Tek diş anterior	Vida tutuculu geçici restorasyon	Non-fonksiyonel	Yumuşak doku şekillendirilmesi ve estetik stabilitenin korunması
Tek diş posterior	Vida tutuculu geçici restorasyon	Hafif temas veya non-fonksiyonel	Oklüzal yüklerin kontrolü
Parsiyel dişsizlik	Splintlenmiş geçici restorasyon	Kontrollü temas	Kuvvetlerin implantlar arasında dengeli dağılımı
Tam ark rehabilitasyonu	Rijit splintlenmiş geçici restorasyon	Dengeli oklüzal şema	Primer stabilitenin korunması ve erken fonksiyonun sağlanması

BÖLÜM 6
İmmediate Yüklemede Daimi (Definitive) Protetik Restorasyonlar

İmmediate yükleme protokollerinde daimi restorasyonların kullanımı, implantolojide güncel tartışma konularından biridir. Klinik uygulamada "immediate yükleme" kavramı zaman zaman "aynı gün daimi restorasyon" ile eş anlamlı olarak kullanılsa da, güncel bilimsel kanıtlar bu iki kavramın birbirinden farklı olduğunu göstermektedir. Uluslararası konsensus raporları, daimi restorasyonların immediate yüklemede rutin bir uygulama olmadığını, yalnızca uygun biyolojik ve protetik koşulların sağlandığı seçilmiş olgularda değerlendirilebileceğini bildirmektedir (Gallucci ve ark., 2018; Donos ve ark., 2021; Morton ve ark., 2023).

6.1. Güncel Konsensusların Daimi Restorasyonlara Yaklaşımı

ITI ve EAO konsensus raporları, immediate yükleme protokollerinde geçici restorasyonları standart yaklaşım olarak kabul etmekte, daimi restorasyonların ise seçilmiş olgularla sınırlandırılmasını önermektedir. Bunun temel nedeni, osseointegrasyonun erken döneminde peri-implant dokularda biyolojik adaptasyonun devam etmesi ve gerektiğinde restorasyon konturlarının ile oklüzal ilişkilerin kolaylıkla modifiye edilebilmesidir (Gallucci ve ark., 2018; Aiquel ve ark., 2021).

Benzer şekilde sistematik derlemeler ve Cochrane analizleri de daimi restorasyonların implant sağkalımı, marjinal kemik seviyeleri veya estetik sonuçlar açısından geçici restorasyonlara üstünlük sağladığını gösteren yeterli kanıt bulunmadığını bildirmektedir (Esposito ve ark., 2013)

6.2. Daimi Restorasyonun Değerlendirilebileceği Klinik Durumlar

Her ne kadar rutin olarak önerilmese de, belirli klinik koşulların birlikte sağlandığı olgularda daimi restorasyon kullanımı değerlendirilebilir. Bu karar yalnızca primer stabiliteye değil, biyolojik, protetik ve oklüzal faktörlerin birlikte değerlendirilmesine dayanmalıdır (Morton ve ark., 2023).

Daimi restorasyonun değerlendirilebileceği başlıca kriterler şunlardır:

- Yüksek primer stabilitenin sağlanmış olması,
- Uygun kemik hacmi ve kemik kalitesi,
- Parafonksiyonel alışkanlıkların bulunmaması,
- Stabil oklüzal ilişkilerin varlığı,
- Deneyimli cerrahi ve protetik ekip tarafından tedavinin yürütülmesi.

Bu kriterlerin varlığı, daimi restorasyon uygulanabileceği anlamına gelmekle birlikte, tek başına kesin endikasyon oluşturmamaktadır. Klinik karar her hasta için bireysel olarak verilmelidir (Gallucci ve ark., 2018; Morton ve ark., 2023).

Tek diş anterior vakalar

Anterior estetik bölgede peri-implant yumuşak dokuların iyileşme süreci ve emergence profilinin şekillendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle daimi restorasyonların erken dönemde uygulanması önerilmemekte, restorasyon konturlarının gerektiğinde modifiye edilebilmesine olanak sağlayan yaklaşımlar tercih edilmektedir (Buser ve ark., 2017; Cosyn ve ark., 2019).

Tek diş posterior vakalar

Posterior bölgede yüksek çiğneme kuvvetleri nedeniyle biyomekanik yük daha fazladır. Bu nedenle immediate yükleme planlanan olgularda daimi restorasyon yerine kontrollü protetik yaklaşımlar tercih edilmektedir (Wittneben ve ark., 2018).

Parsiyel dişsizlik vakaları

Parsiyel dişsizlik olgularında daimi restorasyon kullanımı sınırlı endikasyona sahiptir. Klinik karar; implant sayısı, dağılımı ve restorasyon tasarımı birlikte değerlendirilerek verilmelidir (Morton ve ark., 2023).

Tam ark rehabilitasyonları

Daimi restorasyonların immediate yüklemede en sık değerlendirildiği klinik senaryo tam ark rehabilitasyonlarıdır. Özellikle All-on-4 konseptinde, uygun implant dağılımı ve rijit splintleme sağlandığında yüksek başarı oranları bildirilmiştir (Maló ve ark., 2005; Maló ve ark., 2019). Bununla birlikte güncel konsensuslar, bu restorasyonların materyal özellikleri daimi olsa bile biyolojik

açıdan iyileşme süreci tamamlanıncaya kadar dikkatle takip edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Donos ve ark., 2021).

6.3. Klinik Yaklaşım

İmmediate yüklemede daimi restorasyon kararı yalnızca implantın primer stabilitesine dayanılarak verilmemelidir. Cerrahi ve protetik planlama birlikte değerlendirilmeli; sistemik sağlık durumu, kemik kalitesi, oklüzal risk faktörleri ve hastanın düzenli takip uyumu göz önünde bulundurulmalıdır.

Güncel bilimsel kanıtlar, tek diş ve parsiyel dişsizlik vakalarında geçici restorasyonların biyolojik ve protetik açıdan standart yaklaşım olduğunu göstermektedir. Daimi restorasyonlar ise yalnızca uygun biyolojik ve biyomekanik koşulların sağlandığı seçilmiş olgularda değerlendirilmelidir. Tam ark rehabilitasyonlarında rijit splintleme sayesinde daimi restorasyonların uygulanabilirliği artmakla birlikte, tedavinin başarısı dikkatli vaka seçimi, kontrollü oklüzal yükleme ve düzenli klinik takibe bağlıdır (Gallucci ve ark., 2018; Donos ve ark., 2021; Morton ve ark., 2023).

BÖLÜM 7

Komplikasyonlar, Başarısızlık Nedenleri ve Yönetimi

İmmediate yükleme protokolleri, uygun vaka seçimi, yeterli primer stabilitenin sağlanması ve doğru cerrahi-protetik planlama ile yüksek implant sağkalım oranlarına ulaşabilmektedir. Bununla birlikte biyolojik, mekanik ve estetik komplikasyonlar tamamen önlenememekte, özellikle erken iyileşme döneminde gelişen sorunlar tedavinin uzun dönem başarısını etkileyebilmektedir. Bu nedenle komplikasyonların erken tanınması, nedenlerinin doğru analiz edilmesi ve zamanında yönetilmesi tedavi başarısının sürdürülebilirliği açısından önem taşımaktadır (Gallucci ve ark., 2018; Aiquel ve ark., 2021).

7.1. Erken Biyolojik Komplikasyonlar

Erken biyolojik komplikasyonların en önemlisi, osseointegrasyonun başarısızlıkla sonuçlanmasıdır. Erken implant kaybı çoğunlukla yetersiz primer stabilite, cerrahi travma, enfeksiyon veya implant üzerine iletilen aşırı oklüzal yükler sonucunda gelişmektedir (Esposito ve ark., 2013; Gallucci ve ark., 2018).

Klinik olarak implant mobilitesi, ağrı, persistan inflamasyon ve progresif marjinal kemik kaybı erken başarısızlığın başlıca bulgularıdır. Bu durumlarda klinik ve radyografik değerlendirme yapılmalı; osseointegrasyonun sağlanamadığı olgularda implant uzaklaştırılarak bölgenin yeniden iyileşmesi beklenmeli ve uygun koşullar sağlandıktan sonra yeniden implant planlaması yapılmalıdır.

7.2. Mekanik Komplikasyonlar

Mekanik komplikasyonlar özellikle geçici restorasyon döneminde görülmekte olup çoğunlukla oklüzal yüklenme, restorasyon tasarımı veya implant üstü bağlantı elemanları ile ilişkilidir (Pjetursson ve ark., 2014).

En sık karşılaşılan mekanik komplikasyonlar şunlardır:

- Geçici restorasyon kırıkları,
- Vida gevşemesi,
- Abutment komplikasyonları,
- Restorasyon uyumsuzlukları,
- Siman fazlalığına bağlı peri-implant problemler.

Tedavide öncelikle komplikasyona neden olan faktör ortadan kaldırılmalıdır. Oklüzal temasların yeniden düzenlenmesi, restorasyon konturlarının revize edilmesi, bağlantı elemanlarının kontrol edilmesi ve gerekli durumlarda restorasyonun yenilenmesi temel tedavi yaklaşımlarıdır.

7.3. Estetik Komplikasyonlar

Anterior bölgede implant başarısı yalnızca osseointegrasyon ile değil, peri-implant yumuşak dokuların stabilitesi ve estetik sonuçlarla da değerlendirilmektedir. Yanlış implant pozisyonlandırılması, yetersiz bukkal kemik desteği ve uygun olmayan geçici restorasyon konturları estetik komplikasyonların başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (Buser ve ark., 2004).

En sık görülen estetik komplikasyonlar;

- Gingival resesyon,
- Papil kaybı,
- Fasiyal yumuşak doku hacminde azalma,
- Çıkış profil bozuklukları,
- Restorasyonda gri renk yansımasıdır.

Bu komplikasyonların yönetiminde geçici restorasyon konturlarının yeniden düzenlenmesi, gerektiğinde yumuşak doku augmentasyonu ve protetik revizyon uygulanabilir. İleri olgularda cerrahi düzeltme işlemleri de gerekebilir.

7.4. Komplikasyon Riskini Artıran Faktörler

Komplikasyonların gelişiminde cerrahi ve protetik faktörlerin yanı sıra hastaya ait sistemik ve lokal risk faktörleri de önemli rol oynamaktadır. Başlıca risk faktörleri şunlardır:

- Kontrolsüz diyabet,
- Sigara kullanımı,
- Bruksizm ve diğer parafonksiyonel alışkanlıklar,
- Düşük kemik kalitesi,
- Yetersiz ağız hijyeni,
- Yanlış implant pozisyonlandırılması,
- Düzenli bakım ve kontrollerin aksatılması.

Bu faktörlerin tedavi öncesinde değerlendirilmesi ve mümkün olduğunca kontrol altına alınması komplikasyon riskinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Morton ve ark., 2023; Aiquel ve ark., 2021).

7.5. Komplikasyonların Önlenmesi

Komplikasyonların önlenmesinde en etkili yaklaşım, tedavi planlamasının biyolojik ve biyomekanik prensipler doğrultusunda yapılmasıdır. Uygun hasta seçimi, yeterli primer stabilitenin sağlanması, kontrollü oklüzal yükleme, pasif uyumlu restorasyon tasarımı ve düzenli klinik takip, immediate yükleme protokollerinin başarısını artıran temel faktörlerdir (Gallucci ve ark., 2018; Aiquel ve ark., 2021; Morton ve ark., 2023).

Sonuç

İmmediate yükleme protokolleri, güncel literatür ve konsensus raporları doğrultusunda değerlendirildiğinde, uygun hasta ve vaka seçimi yapıldığı takdirde konvansiyonel ve erken yükleme protokollerine benzer düzeyde implant sağkalımı ve klinik başarı sunan güvenilir bir tedavi yaklaşımıdır. Modern implant yüzey teknolojileri, gelişmiş cerrahi teknikler ve dijital planlama süreçleri, bu protokollerin öngörülebilirliğini artırmış ve klinik uygulama alanını genişletmiştir. Bununla birlikte immediate yüklemenin başarısı; primer stabilitenin sağlanması, mikrohareketin sınırlandırılması, implantın üç boyutlu doğru konumlandırılması ve protetik tasarımın biyomekanik prensiplere uygun şekilde planlanması ile doğrudan ilişkilidir.

Estetik bölgede, özellikle anterior tek diş vakalarında, yalnızca implantın osseointegrasyonu değil, aynı zamanda yumuşak doku mimarisinin korunması ve yönlendirilmesi tedavi başarısının ayrılmaz bir parçasıdır. Bu bağlamda kritik ve subkritik zonların doğru şekillendirilmesi ve non-fonksiyonel geçici restorasyonlar ile yumuşak dokunun kontrollü olarak desteklenmesi, uzun dönem estetik stabilitenin sağlanmasında belirleyici rol oynamaktadır. Posterior bölgelerde ise artmış oklüzal yükler nedeniyle biyomekanik riskler daha ön planda olup, yüklerin kontrol altına alınması ve gerektiğinde non-fonksiyonel yaklaşımın tercih edilmesi önerilmektedir.

Tam dişsiz vakalarda implantların splintlenmesi, kuvvetlerin dengeli dağılımını sağlayarak immediate yüklemenin başarısını artıran önemli bir faktördür. Ancak tüm bu avantajlara rağmen immediate yükleme, her vakada rutin olarak uygulanması gereken bir protokol değildir. Klinik karar sürecinde hastaya ait sistemik ve lokal faktörler, kemik kalitesi, implant stabilitesi ve protetik gereksinimler birlikte değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak immediate yükleme protokollerinde başarı, implant–kemik arayüzündeki biyolojik iyileşmenin korunması ile implant üzerine iletilen kuvvetlerin kontrollü biçimde yönetilmesi arasındaki hassas dengenin sağlanmasına bağlıdır. Bu nedenle her vaka bireysel olarak ele alınmalı, cerrahi ve protetik planlama entegre şekilde yürütülmeli ve klinisyen, biyolojik ile biyomekanik prensipleri birlikte değerlendirerek en uygun tedavi yaklaşımını belirlemelidir.

.

KAYNAKÇA

1. Akat, B., & Ünsal, M. K. (2015). İmplant destekli protezlerde immediat yüklemede dikkat edilecek hususlar. *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 42*(3), 205–221

2. Albrektsson, T., & Johansson, C. (2001). Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal, 10*(Suppl. 2), S96–S101. https://doi.org/10.1007/s005860100282

3. Brunski, J. B. (1999). In vivo bone response to biomechanical loading at the bone/dental-implant interface. *Advances in Dental Research, 13*(1), 99–119. https://doi.org/10.1177/08959374990130012301

4. Buser, D., Martin, W. C., & Belser, U. C. (2004). Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: Anatomic and surgical considerations. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 19*(Suppl.), 43–61.

5. Chen, S. T., & Buser, D. (2014). Esthetic outcomes following immediate and early implant placement in the anterior maxilla: A systematic review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 29*(Suppl.), 186–215.

6. Chiapasco, M. (2004). Early and immediate restoration and loading of implants in completely edentulous patients. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 19*(Suppl.), 76–91.

7. Chrcanovic, B. R., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2015). Dental implants inserted in fresh extraction sockets versus healed sites: A systematic review. *Journal of Dentistry, 43*(1), 16–41. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.09.013

8. Donker, V. J. J., Raghoebar, G. M., Vissink, A., & Meijer, H. J. A. (2022). Digital workflow for immediate implant placement and chairside provisionalization in the esthetic zone. *Case Reports in Dentistry, 2022*, Article 5114332. https://doi.org/10.1155/2022/5114332

9. Esposito, M., Grusovin, M. G., Maghaireh, H., & Worthington, H. V. (2013). Interventions for replacing missing teeth: Different times for loading dental implants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD003878. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003878.pub5

10. Gallucci, G. O., Hamilton, A., Zhou, W., Buser, D., & Chen, S. (2018). Implant placement and loading protocols in partially edentulous patients: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research, 29*(Suppl. 16), 106–134. https://doi.org/10.1111/clr.13276

11. Ganeles, J., & Wismeijer, D. (2004). Early and immediately restored and loaded dental implants for single-tooth and partial-arch applications. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 19*(Suppl.), 92–102.

12. González-Martín, O., Lee, E. A., Weisgold, A., Veltri, M., & Su, H. (2020). Contour management of implant restorations for optimal emergence profiles: Guidelines for immediate and delayed provisional restorations. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 40*(1), 61–70. https://doi.org/10.11607/prd.4422

13. Donos, N., van Assche, N., Akbar, A. N., Francisco, H., Gonzales, O., Gotfredsen, K., Haas, R., Happe, A., Leow, N., Navarro, J. M., Ornekol, T., Payer, M., Renouard, F., & Schliephake, H. (2021). Impact of timing of dental implant placement and loading: Summary and consensus statements of Group 1—The 6th EAO Consensus Conference 2021. *Clinical Oral Implants Research, 32*(Suppl. 21), 85–92. https://doi.org/10.1111/clr.13809

14. Aiquel, L. L., Pitta, J., Antonoglou, G. N., Mischak, I., Sailer, I., & Payer, M. (2021). Does the timing of implant placement and loading influence biological outcomes of implant-supported multiple-unit fixed dental prosthesis? A systematic review with meta-analyses. *Clinical Oral Implants Research, 32*(Suppl. 21), 5–27. https://doi.org/10.1111/clr.13860

15. Maló, P., Rangert, B., & Nobre, M. (2005). All-on-4® immediate-function concept with Brånemark System® implants for completely edentulous mandibles: A retrospective clinical study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research, 7*(Suppl. 1), S88–S94. https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2005.tb00080.x

16. Maló, P., de Araújo Nobre, M., Lopes, A., Ferro, A., & Gravito, I. (2015). All-on-4® treatment concept for the rehabilitation of the completely edentulous mandible: A 7-year clinical and 5-year radiographic retrospective case series with risk assessment for implant failure and marginal bone level. *Clinical Implant Dentistry and Related Research, 17*(Suppl. 2), e531–e541. https://doi.org/10.1111/cid.12282

17. Maló, P., de Araújo Nobre, M., Lopes, A., Ferro, A., & Nunes, M. (2019). The All-on-4 treatment concept for full-arch rehabilitation of the edentulous maxillae: A longitudinal study with 5–13 years of follow-up. *Clinical Implant Dentistry and Related Research, 21*(4), 538–549. https://doi.org/10.1111/cid.12771

18. Misch, C. E. (2008). *Contemporary implant dentistry* (3rd ed.). Mosby Elsevier.

19. Morton, D., Jaffin, R., & Weber, H. P. (2004). Immediate restoration and loading of dental implants: Clinical considerations and protocols. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 19*(Suppl.), 103–108.

20. Morton, D., Wismeijer, D., Chen, S., Hamilton, A., Wittneben, J., Casentini, P., ... & Zembic, A. (2023). Group 5 ITI Consensus Report: Implant placement and loading protocols. *Clinical Oral Implants Research*, *34*, 349-356.

21. Renouard, F., & Nisand, D. (2006). Impact of implant length and diameter on survival rates. *Clinical Oral Implants Research, 17*(Suppl. 2), 35–51. https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01349.x

22. Springer, C., Puisys, A., Gallucci, G. O., & Akhondi, S. (2025). Prosthetically driven implant placement: A simplified method for optimal emergence angle of anterior implants. *The Journal of Prosthetic Dentistry*.

23. Wittneben, J.-G., Molinero-Mourelle, P., Hamilton, A., Alnasser, M., Obermaier, B., Morton, D., Gallucci, G. O., & Wismeijer, D. (2023). *Clinical performance of immediately placed and immediately loaded single implants in the esthetic zone: A systematic review and meta-analysis. Clinical Oral Implants Research, 34*(Suppl. 26), 266–303. https://doi.org/10.1111/clr.14172

24. Pjetursson, B. E., Asgeirsson, A. G., Zwahlen, M., & Sailer, I. (2014). *Improvements in implant dentistry over the last decade: Comparison of survival and complication rates in older and newer publications*. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 29*(Suppl.), 308–324. https://doi.org/10.11607/jomi.2014suppl.g5.2

25. Endres, J., Strauss, F. J., Siegenthaler, M., Naenni, N., Jung, R. E., & Thoma, D. S. (2025). *Convex versus concave emergence profile of implant-supported crowns in the aesthetic zone: 3-year results of a randomized controlled trial*. *Journal of Clinical Periodontology, 52*(11), 1605–1615. https://doi.org/10.1111/jcpe.70018

26. Su, H., Gonzalez-Martín, O., Weisgold, A., & Lee, E. (2010). Considerations of implant abutment and crown contour: Critical contour and subcritical contour. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 30*(4), 335–343.

BÖLÜM 54

Pharynx Anatomisi

Ayla Arslan[1]

[1] Dr. Öğretim Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-5859-7784

Giriş

Pharynx, ağız ve burun boşluklarının arka tarafında yer alan, kas ve membranöz yapılardan oluşan, sindirim ve solunum sistemlerinin ortak geçiş bölgesidir. Kafatası tabanından başlayarak boyun boyunca aşağıya doğru uzanır ve altıncı servikal vertebra (C6) ya da cartilago cricoidea'nın alt kenarı seviyesinde oesophagus ile devam eder. Erişkinlerde yaklaşık 12–15 cm uzunluğunda olan pharynx, besinlerin ağız boşluğundan oesophagus'a, solunan havanın ise burun ve ağız boşluklarından larynx'e iletilmesinde görev alır.

Pharynx'in arka komşuluğunda fascia prevertebralis bulunur. Bu fasya ile pharynx'in arka duvarı arasında yer alan anatomik boşluk, spatium retropharyngeum olarak adlandırılır. Pharynx'in her iki yanında ise spatium lateropharyngeum adı verilen boşluklar yer alır. Bu bölgelerde a. carotis interna, v. jugularis interna, n. glossopharyngeus, n. vagus, n. accessorius, n. hypoglossus ve truncus sympathicus gibi önemli damar ve sinir yapıları bulunur.

Pharynx'in iç kısmında bulunan boşluk, cavitas pharyngis olarak tanımlanır. Bu boşluk, ön tarafta farklı anatomik açıklıklar aracılığıyla burun boşluğu, ağız boşluğu ve larynx ile bağlantı kurar. Burun boşluğu ile olan bağlantı choanae, ağız boşluğu ile olan bağlantı isthmus faucium, larynx ile olan bağlantı ise aditus laryngis aracılığıyla sağlanır.

Cavitas pharyngis, ön tarafında komşuluk gösterdiği anatomik yapılara göre üç bölüme ayrılır. Burun boşluğunun arkasında bulunan üst bölüm pars nasalis pharyngis (nasopharynx), ağız boşluğunun arkasında yer alan orta bölüm pars oralis pharyngis (oropharynx), larynx'in arkasında uzanan alt bölüm ise pars laryngea pharyngis (laryngopharynx) olarak adlandırılır. Bu bölümler birbirleriyle devamlılık göstererek solunum ve sindirim yollarının anatomik bağlantısını oluşturur (Albahout & Lopez, 2023).

Pars Nasalis Pharyngis (Nasopharynx)

Pharynx'in en üst bölümünü oluşturan pars nasalis pharyngis, burun boşluğunun arkasında yer alır. Üst sınırı kafatası tabanı tarafından oluşturulurken alt sınırı, yumuşak damağın serbest arka kenarından geçen horizontal düzlem ile belirlenir. Pharynx'in diğer bölümlerine göre daha geniş olan bu bölge, sürekli açık kalması nedeniyle solunum fonksiyonunda önemli bir yere sahiptir. Ayrıca işitme tüpü aracılığıyla orta kulakla bağlantı kurarak işitme sisteminin işlevlerine de katkıda bulunur.

Pars nasalis pharyngis, ön tarafta choanae aracılığıyla burun boşluklarıyla, alt tarafta ise isthmus pharyngis üzerinden pars oralis pharyngis ile bağlantı kurar. Yan duvarında tuba auditiva'nın pharynx'e açıldığı ostium pharyngeum tubae auditivae bulunur. Bu açıklığın çevresinde, işitme tüpünün kıkırdak yapısının oluşturduğu kabarıklık torus tubarius olarak adlandırılır. Tuba auditiva'nın pharyngeal açıklığının ön tarafında plica salpingopalatina, arka tarafında ise plica

salpingopharyngea yer alır. Ostium pharyngeum tubae auditivae'nin arkasında bulunan derin çukurlaşma recessus pharyngeus olarak tanımlanır. Pars nasalis pharyngis'in arka-üst duvarında yer alan lenfoid doku topluluğu ise tonsilla pharyngealis adını alır. Tonsilla pharyngealis, pharynx çevresindeki lenfatik savunma sisteminin bir parçasıdır. Bu yapının özellikle çocukluk döneminde büyümesi, burun solunumunun güçleşmesine ve tuba auditiva'nın fonksiyonlarının etkilenmesine neden olabilir.

Pars Oralis Pharyngis (Oropharynx)

Pars oralis pharyngis, pharynx'in yumuşak damak ile os hyoideum arasında uzanan orta bölümüdür. Hem solunum hem de sindirim sisteminin ortak geçiş alanı olması nedeniyle hava ve besinlerin iletilmesinde görev alır.

Ön tarafta isthmus faucium aracılığıyla ağız boşluğuyla bağlantı kurar. Arka komşuluğunda ikinci servikal vertebra (C2) ile üçüncü servikal vertebranın (C3) üst yarısı bulunur. Yan duvarlarında arcus palatoglossus ve arcus palatopharyngeus adı verilen iki mukoza kıvrımı yer alır. Bu kıvrımlar arasında oluşan çukurlaşma içerisinde tonsilla palatina bulunur. Tonsilla palatina, ağız ve pharynx yoluyla vücuda giren mikroorganizmalara karşı bağışıklık yanıtının oluşmasına katkıda bulunan lenfoid bir yapıdır. Pars oralis pharyngis, yutma sırasında besinlerin ağız boşluğundan pharynx'in alt bölümüne aktarılmasında da işlev görür (Albahout & Lopez, 2023).

Pars Laryngea Pharyngis (Laryngopharynx)

Pharynx'in en alt bölümünü oluşturan pars laryngea pharyngis, os hyoideum seviyesinden başlayarak cartilago cricoidea'nın alt kenarına veya altıncı servikal vertebra (C6) düzeyine kadar uzanır. Bu seviyede oesophagus ile devam ederek sindirim kanalının bir sonraki bölümüne geçiş sağlar.

Ön tarafında bulunan aditus laryngis aracılığıyla larynx ile bağlantı kurar. Larynx girişinin her iki yanında yer alan ve aşağıya doğru uzanan çukurlaşmalar recessus piriformis olarak adlandırılır. Bu çukurlaşmalar, yutma sırasında besinlerin larynx girişinin yanlarından geçerek oesophagus'a yönlendirilmesinde rol oynar. Recessus piriformis'in duvarında, yukarıdan aşağıya doğru uzanan plica nervi laryngei superioris adı verilen bir mukoza kabarıklığı bulunur. Bu kıvrımın oluşumunda n. laryngeus superior'un ramus internus'u ve a. laryngea superior rol oynar. Recessus piriformis, yabancı cisimlerin takılabildiği anatomik bölgelerden biridir. Bu bölgeye yönelik girişimlerde, mukoza altında seyreden damar ve sinir yapılarının zarar görmemesi klinik açıdan önem taşır.

Pharynx duvarı, içten dışa doğru tunica mucosa, tunica fibrosa, tunica muscularis ve tunica adventitia olmak üzere dört tabakadan meydana gelir. Bu tabakalar, pharynx'in anatomik bütünlüğünü korumanın yanı sıra solunum ve yutma sırasında gerçekleştirdiği fonksiyonlara da katkıda bulunur.

1. Tunica Mucosa

Pharynx'in iç yüzeyini kaplayan tunica mucosa, bulunduğu bölgenin fonksiyonel özelliklerine göre farklı epitel yapıları gösterir. Pars nasalis pharyngis, burun boşluğunun mukozasına benzer şekilde, solunum epiteli olarak da adlandırılan yalancı çok katlı silli prizmatik epitel ile döşelidir. Pars oralis pharyngis ve pars laryngea pharyngis'in iç yüzeyinde ise ağız boşluğundakine benzer, çok katlı yassı epitel bulunur.

Mukozanın altında lenfoid dokudan zengin bir tabaka yer alır. Bu bölgede bulunan çok sayıdaki müköz bez, salgıları aracılığıyla pharynx'in iç yüzeyinin nemli ve kaygan kalmasını sağlar. Böylece hem solunan havanın geçişi hem de yutma sırasında besinlerin ilerlemesi kolaylaşır (Albahout & Lopez, 2023).

2. Tunica Fibrosa

Tunica fibrosa, elastik lifler içeren yoğun ve dayanıklı bağ dokusundan oluşur. Pharynx duvarının üst bölümünde kas tabakasının bulunmadığı alanlarda daha kalın bir yapı gösterir ve kafatası tabanına tutunur. Bu bölgede belirginleşen fibröz yapı, fascia pharyngobasilaris olarak adlandırılır.

Tunica fibrosa, alt bölümlerde os hyoideum, larynx kıkırdakları ve raphe pterygomandibularis ile bağlantı kurar. Aşağıya doğru ilerledikçe kalınlığı giderek azalır ve oesophagus'un submukoza tabakasıyla devamlılık gösterir.

Fascia pharyngobasilaris, özellikle pharynx'in üst bölümünde kas tabakasının bulunmadığı alanlara yapısal destek sağlayarak pharynx duvarının bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunur.

3. Tunica Muscularis

Pharynx'in kas tabakası, çizgili kas dokusundan meydana gelir. Bu kaslar, yutma sırasında pharynx'in hareketlerini düzenleyerek besinlerin oesophagus'a iletilmesini sağlar. Yutma işleminin başlangıç aşaması istemli olarak gerçekleştirilebilse de pharyngeal evre başladıktan sonra hareketler refleks mekanizmalar aracılığıyla devam eder.

Pharynx kasları, fonksiyonları ve anatomik yerleşimleri dikkate alınarak levator ve konstriktör kaslar olmak üzere iki grupta incelenir. İç tarafta yer alan levator kaslar, yutma sırasında pharynx'in yükselmesine ve genişlemesine katkıda bulunur. Dış tarafta bulunan konstriktör kaslar ise pharynx duvarını daraltarak besinlerin aşağıya doğru ilerlemesini sağlar (Albahout & Lopez, 2023).

A. Pharynx'in Levator Kasları

Pharynx'in longitudinal kas grubunu oluşturan levator kaslar; m. stylopharyngeus, m. salpingopharyngeus ve m. palatopharyngeus'tan meydana

gelir. Bu kasların temel fonksiyonu, yutma sırasında pharynx'in yukarı doğru hareket etmesini ve boşluğunun genişlemesini sağlamaktır.

M. stylopharyngeus: Uzun ve silindirik yapıya sahip olan bu kas, processus styloideus'tan köken alır. Pharynx'in yan duvarı boyunca aşağıya doğru ilerleyerek m. constrictor pharyngis superior ile m. constrictor pharyngis medius arasından geçer. Kas liflerinin bir bölümü pharynx duvarına ve konstriktör kasların liflerine katılırken diğer bölümü m. palatopharyngeus ile birleşerek cartilago thyroidea'nın arka kenarına tutunur. İnnervasyonu n. glossopharyngeus tarafından sağlanır. Yutma sırasında pharynx'i yukarı kaldırarak boşluğunun genişlemesine katkıda bulunur.

M. salpingopharyngeus: Tuba auditiva'nın pharynx'e açıldığı ostium pharyngeum tubae auditivae'nin alt bölümünden başlar. Pharynx duvarı boyunca aşağıya doğru ilerleyen kas lifleri, m. palatopharyngeus'un arka bölümündeki liflerle birleşir. Plexus pharyngeus aracılığıyla innerve edilen bu kas, yutma sırasında pharynx'in yukarı doğru hareketine yardımcı olur.

M. palatopharyngeus: Palatum molle'den başlayan kas lifleri, tonsilla palatina'nın arka tarafında aşağıya doğru ilerleyerek cartilago thyroidea'nın arka kenarına kadar uzanır. Liflerinin bir bölümü pharynx duvarındaki diğer kasların liflerine katılırken bir bölümü orta hattı geçerek karşı taraftaki kas lifleriyle birleşir. Kasın başlangıç bölgesindeki lifler arasında m. levator veli palatini ve m. uvula ile anatomik ilişkiler bulunur. Plexus pharyngeus aracılığıyla innerve edilen m. palatopharyngeus, kasılması sırasında palatum molle'yi aşağıya çekerken pharynx'in yukarı doğru yükselmesini sağlar. Böylece yutma sırasında pharynx'in hareketlerine katkıda bulunur (Bui, Fakoya, & Das, 2024; Heyd & Yellon, 2023).

B. Pharynx'in Konstriktör Kasları

Pharynx'in dış kas tabakasını oluşturan konstriktör kaslar, üst üste yerleşmiş ve birbirlerini kısmen örten üç kas grubundan meydana gelir. Bu kaslar, üstte bulunan kasın daha içte, alttaki kasın ise daha dışta yer alacağı şekilde düzenlenmiştir. Yutma sırasında konstriktör kasların yukarıdan aşağıya doğru sıralı biçimde kasılması, pharynx boşluğunun daralmasını ve besinlerin oesophagus'a doğru ilerlemesini sağlar. Konstriktör kas grubu; m. constrictor pharyngis superior, m. constrictor pharyngis medius ve m. constrictor pharyngis inferior'dan oluşur.

M. constrictor pharyngis superior: Pharynx'in üst bölümünde yer alan bu kas, diğer konstriktör kaslara göre daha ince ve dörtgen biçimindedir. Köken aldığı anatomik yapılara göre dört bölümde incelenir (Choi, Bae, Youn, Kim, & Hu, 2014).

Pars pterygopharyngea: Lamina medialis processus pterygoidei ve hamulus pterygoideus'tan başlar.

Pars buccopharyngea: Raphe pterygomandibularis'ten köken alır.

Pars mylopharyngea: Mandibula'nın linea mylohyoidea'sının arka bölümünden başlar.

Pars glossopharyngea: Dilin yan kenarından köken alır.

Bu bölümlerden başlayan kas lifleri arkaya doğru ilerleyerek pharynx'in arka duvarında bulunan raphe pharyngis'e tutunur. Üst bölümdeki lifler ise bağ dokusu aracılığıyla kafatası tabanındaki tuberculum pharyngeum ile bağlantı kurar.

M. constrictor pharyngis superior'un üst kenarı, kafatası tabanına kadar ulaşmaz. M. levator veli palatini ve tuba auditiva'nın alt tarafında konkav bir kenar oluşturarak sonlanır. Kasın üst sınırı ile kafatası tabanı arasında kalan ve fascia pharyngobasilaris tarafından kapatılan bölge, sinus Morgagni olarak adlandırılır. Yutma sırasında kasın üst bölümündeki liflerin kasılması, pharynx'in arka duvarında mukozanın öne doğru kabarmasına katkıda bulunabilir. Bu kabarıklık Passavant kabartısı olarak tanımlanır ve velopharyngeal kapanma mekanizmasıyla ilişkilidir (Choi et al., 2014).

M. constrictor pharyngis medius: Pharynx'in orta bölümünde bulunan bu kas, diğer iki konstriktör kasa göre daha küçük yapıdadır. Başlangıç yerlerine göre pars chondropharyngea ve pars ceratopharyngea olmak üzere iki bölümden meydana gelir.

Pars chondropharyngea, os hyoideum'un cornu minus'undan ve lig. stylohyoideum'dan köken alır. Pars ceratopharyngea ise os hyoideum'un cornu majus'undan başlar. Her iki bölümün kas lifleri arkaya doğru uzanarak orta hatta bulunan raphe pharyngis'te sonlanır. Kasın innervasyonu plexus pharyngeus aracılığıyla sağlanır. Yutma sırasında pharynx duvarını daraltarak besinlerin alt bölümlere doğru iletilmesine yardımcı olur.

M. constrictor pharyngis inferior: Konstriktör kasların en alt bölümünde yer alan ve diğerlerine göre daha kalın olan bu kas, pars thyropharyngea ve pars cricopharyngea adı verilen iki bölümden oluşur.

Pars thyropharyngea, cartilago thyroidea'nın dış yüzeyinde bulunan linea obliqua'dan köken alır. Pars cricopharyngea ise cartilago cricoidea'nın yan tarafından başlar. Kas lifleri arkaya ve içe doğru ilerleyerek orta hatta bulunan raphe pharyngis'e tutunur. En alt bölümdeki lifler, oesophagus'un sirküler kas tabakasıyla devamlılık gösterir (Choi et al., 2014).

M. constrictor pharyngis inferior'un innervasyonu, plexus pharyngeus ve n. vagus'un laryngeal dalları aracılığıyla sağlanır. Kasılması sonucunda pharynx'in alt bölümü daralır ve yutulan besinlerin oesophagus'a doğru ilerlemesi kolaylaşır. Kasın alt bölümünü oluşturan pars cricopharyngea, üst oesophageal sfinkterin temel kas yapılarından biridir. Yutma sırasında gevşeyerek besinlerin

oesophagus'a geçişine olanak sağlar. Yutma işlemi dışında ise kasılı durumda bulunarak oesophagus içeriğinin pharynx'e geri kaçmasını sınırlandırır (Bui et al., 2024; Heyd & Yellon, 2023).

4. Tunica Adventitia

Tunica adventitia, pharynx duvarının en dış bölümünü oluşturan bağ dokusu tabakasıdır. Fascia buccopharyngea olarak da adlandırılan bu yapı, m. buccinator'u örten fascia buccinatoria ile devamlılık gösterir. Pharynx'in dış yüzeyini çevreleyen bu tabaka, aşağıya doğru uzanarak oesophagus'un dış bağ dokusu örtüsüyle birleşir. Pharynx'in çevresindeki anatomik yapılarla bağlantısını sağlamasının yanı sıra yutma sırasında hareket edebilmesine de olanak tanır.

Pharynx'in Damarları, Lenf Drenajı ve İnnervasyonu

Arterleri

Pharynx'in arteriyel kanlanması, başlıca a. carotis externa'nın dalları aracılığıyla sağlanır. Pharynx duvarının farklı bölgelerine dağılan arterler, bu yapının kas ve mukoza tabakalarının kanlanmasına katkıda bulunur.

Pharynx'in arteriyel beslenmesinde görev alan başlıca damarlar şunlardır:

A. pharyngea ascendens: A. carotis externa'dan ayrılarak pharynx duvarının kanlanmasına katkıda bulunur.

A. thyroidea superior: A. carotis externa'nın dalıdır ve pharynx'in alt bölümlerinin arteriyel beslenmesine katkı sağlar.

A. palatina ascendens: A. facialis'ten köken alarak pharynx ve yumuşak damak çevresindeki dokulara dallar verir.

A. palatina descendens: A. maxillaris'in dalı olup özellikle palatum molle ve pharynx'in üst bölümlerinin kanlanmasına katkıda bulunur (Albahout & Lopez, 2023).

Venleri

Pharynx'in venöz kanı, pharynx duvarının dış yüzeyinde yer alan plexus venosus pharyngeus aracılığıyla toplanır. Bu venöz ağ, v. jugularis interna ve v. jugularis externa ile bağlantılıdır. Ayrıca plexus pterygoideus ile de venöz bağlantılar gösterir.

Pharynx'in venöz drenajı, baş ve boyun bölgesindeki diğer venöz yapılarla bağlantılı bir sistem oluşturur (Albahout & Lopez, 2023).

Lenf Drenajı

Pharynx'in lenfatik drenajı, anatomik bölümlerine göre farklı lenf nodu grupları aracılığıyla gerçekleşir.

Pharynx duvarından kaynaklanan lenf sıvısı başlıca nodi lymphatici retropharyngeales, nodi lymphatici submandibulares ve nodi lymphatici cervicales laterales profundi'nin üst bölümüne yönlendirilir.

Pars nasalis pharyngis'in lenfatik drenajında retropharyngeal ve üst derin servikal lenf nodları önemli rol oynarken pars oralis ve pars laryngea pharyngis'in lenfatik drenajı ağırlıklı olarak derin servikal lenf nodları aracılığıyla gerçekleşir.

Pharynx'in lenfatik yapıları, üst solunum ve sindirim yollarından gelen antijenlere karşı bağışıklık yanıtının oluşmasında görev alır (Albahout & Lopez, 2023).

Sinirleri

Pharynx'in motor ve duyusal innervasyonu büyük ölçüde plexus pharyngeus aracılığıyla sağlanır. Bu sinir ağı, n. vagus ve n. glossopharyngeus'un dalları ile ganglion cervicale superius'tan gelen sempatik liflerin katılımıyla oluşur.

Pharynx kaslarının büyük bölümü, n. vagus'un plexus pharyngeus aracılığıyla taşıdığı motor liflerle innerve edilir. M. stylopharyngeus ise diğer pharynx kaslarından farklı olarak n. glossopharyngeus tarafından innerve edilir.

Pharynx'in duyusal innervasyonu anatomik bölgelere göre değişiklik gösterir. Pars nasalis pharyngis'in duyusal innervasyonunda n. maxillaris'in dalları, pars oralis pharyngis'te n. glossopharyngeus ve pars laryngea pharyngis'te n. vagus'un dalları görev alır.

Plexus pharyngeus'a katılan sempatik lifler ise başlıca pharynx duvarındaki damarların otonom düzenlenmesine katkıda bulunur (Albahout & Lopez, 2023).

Pharynx'in Klinik Anatomisi

Pharynx, solunum ve sindirim yollarının ortak geçiş bölgesi olması nedeniyle klinik açıdan önemli bir anatomik yapıdır. Pharynx duvarındaki kasların, sinirlerin ve çevresindeki anatomik yapıların etkilenmesi; yutma, solunum ve konuşma fonksiyonlarında çeşitli bozukluklara neden olabilir.

Disfaji (Yutma Güçlüğü)

Disfaji, besinlerin veya sıvıların ağız boşluğundan mideye aktarılması sırasında güçlük yaşanmasıdır. Pharynx kaslarının fonksiyonlarının bozulması, nörolojik hastalıklar veya yutma mekanizmasında görev alan sinirlerin hasarlanması sonucunda ortaya çıkabilir.

Özellikle n. vagus ve n. glossopharyngeus'un fonksiyonlarının etkilenmesi, pharynx kaslarının koordinasyonunu bozarak yutma güçlüğüne yol açabilir.

Aspirasyon

Yutma sırasında larynx girişinin yeterli düzeyde kapanmaması, besinlerin veya sıvıların alt solunum yollarına geçmesine neden olabilir. Aspirasyon olarak adlandırılan bu durum, özellikle yutma refleksinin bozulduğu hastalarda önem taşır.

Aspirasyon sonucunda öksürük, solunum güçlüğü ve aspirasyon pnömonisi gibi komplikasyonlar gelişebilir (Shaw & Martino, 2013).

Retropharyngeal Apse

Pharynx'in arka duvarı ile fascia prevertebralis arasında yer alan retropharyngeal bölge, enfeksiyonların yayılabileceği anatomik alanlardan biridir.

Bu bölgede gelişen enfeksiyonlar apse oluşumuna neden olabilir. Retropharyngeal apseler; yutma güçlüğü, boyun ağrısı, ateş ve ileri olgularda solunum yolu tıkanıklığı ile kendini gösterebilir.

Retropharyngeal bölgenin boyundaki derin fasya aralıklarıyla olan anatomik ilişkisi, enfeksiyonların mediastinum'a doğru yayılabilmesi açısından klinik önem taşır (Jain, Hohman, & Sinha, 2024; Mnatsakanian, Minutello, Black, & Bordoni, 2023).

Velopharyngeal Yetmezlik

Yutma ve konuşma sırasında palatum molle ile pharynx duvarı arasında yeterli kapanmanın sağlanamaması, velopharyngeal yetmezlik olarak adlandırılır.

Bu durum, yutma sırasında besinlerin veya sıvıların burun boşluğuna geri kaçmasına ve konuşma sırasında sesin nazal özellik kazanmasına neden olabilir. Yumuşak damak kaslarının fonksiyon bozuklukları ve ilgili sinirlerin hasarlanması, velopharyngeal kapanmanın yetersiz kalmasına yol açabilir (Young & Spinner, 2023).

Kaynaklar

Albahout, K. S., & Lopez, R. A. (2023). Anatomy, head and neck, pharynx. In StatPearls. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544271/

Bui, T., Fakoya, A. O., & Das, J. M. (2024). Anatomy, head and neck: Pharyngeal muscles (Archived). In StatPearls. StatPearls Publishing. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869118/

Choi, D. Y., Bae, J. H., Youn, K. H., Kim, H. J., & Hu, K. S. (2014). Anatomical considerations of the longitudinal pharyngeal muscles in relation to their function on the internal surface of pharynx. Dysphagia, 29(6), 722–730. https://doi.org/10.1007/s00455-014-9568-z

Heyd, C., & Yellon, R. (2023). Anatomy, head and neck, pharynx muscles. In StatPearls. StatPearls Publishing. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969574/

Jain, H., Hohman, M. H., & Sinha, V. (2024). Retropharyngeal abscess. In StatPearls. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441873/

Mnatsakanian, A., Minutello, K., Black, A. C., & Bordoni, B. (2023). Anatomy, head and neck, retropharyngeal space. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Shaw, S. M., & Martino, R. (2013). The normal swallow: Muscular and neurophysiological control. Otolaryngologic Clinics of North America, 46(6), 937–956. https://doi.org/10.1016/j.otc.2013.09.006

Young, A., & Spinner, A. (2023). Velopharyngeal insufficiency. In StatPearls. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563149/

BÖLÜM 55

Endodontide Yapay Zekâ: Tanı, Tedavi Planlaması ve Prognoz Değerlendirmesinde Güncel Uygulamalar

Elif Aslan [1]

[1] Dr. Dt., Ataşehir Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, ORCID: 0009-0001-3615-5093

1 Giriş

Endodontik tanı ve tedavi planlaması; hastanın yakınmaları, klinik muayene, pulpa testleri ve radyografik bulguların birlikte değerlendirilmesine dayanır. Yapay zekâ, bu süreçte özellikle görüntülerin incelenmesine yardımcı olabilecek bir araçtır. Periapikal radyolüsensilerin işaretlenmesi, kök kanal anatomisinin değerlendirilmesi ve kanal dolgusunun radyografik kontrolü başlıca kullanım alanlarıdır. Ancak görüntüde şüpheli bir alanın bulunması, tek başına tanı koymak veya tedavi seçmek için yeterli değildir (Duncan et al., 2023; Ourang et al., 2024).

Yapay zekânın endodontideki temel amacı, hekimin gözden kaçırabileceği bulgulara dikkat çekmek ve değerlendirmeyi desteklemektir. Örneğin üst molarda ikinci mesiobukkal kanal şüphesini işaretleyen bir yazılım, hekimin ilgili bölgeyi daha ayrıntılı incelemesini sağlayabilir. Buna karşılık yazılım, kanalın klinikte bulunabileceğini veya güvenle tedavi edilebileceğini garanti etmez. Benzer şekilde periapikal lezyon saptaması, lezyonun kaynağı ve dişin tedavi gereksinimi hakkında tek başına karar verdirmez.

Bu derleme, endodontide yapay zekânın tanı, tedavi planlaması ve prognoz değerlendirmesindeki kullanımını ele almaktadır. Klinik uygulamalara ilişkin araştırmalara öncelik verilmiştir. Çalışma sistematik derleme olarak tasarlanmamış ve yeni bir meta-analiz yapılmamıştır.

2 Temel kavramlar

Yapay zekâ, bilgisayarların görüntü tanıma, verileri karşılaştırma ve tahmin üretme gibi görevleri gerçekleştirmesini sağlayan yöntemlerin genel adıdır. Makine öğrenmesinde sistem, önceden verilen örneklerdeki ilişkileri öğrenir. Örneğin ağrı özellikleri, soğuk testi yanıtı ve muayene bulgularından yararlanarak bir pulpa tanısı önerebilir. Derin öğrenme ise özellikle radyografi ve tomografi gibi görüntülerin değerlendirilmesinde kullanılan bir makine öğrenmesi yaklaşımıdır (Ourang et al., 2024).

Endodontik görüntülerde yapay zekâ üç temel iş yapabilir: bir bulgunun varlığını tahmin etmek, yerini işaretlemek ve sınırlarını çizmek. Bir lezyonun sınırlarının otomatik olarak çizilmesine segmentasyon denir. Bu işlem hacim ölçümünü kolaylaştırabilir. Ancak lezyonun yerini doğru bulmak ile sınırlarını doğru çizmek farklı becerilerdir. Bu nedenle bir yazılımın "başarılı" olduğu söylenirken hangi görevi yerine getirdiği açıklanmalıdır.

Araştırmalarda duyarlılık, hastalık bulunan olguların ne kadarının saptandığını; özgüllük ise hastalık bulunmayan olguların ne kadarının doğru değerlendirildiğini gösterir. Klinik açıdan önemli olan yalnızca yüksek bir başarı yüzdesi değildir. Sistemin küçük lezyonları kaçırıp kaçırmadığı, artefaktları hastalık olarak işaretleyip işaretlemediği ve farklı cihazlarda benzer sonuç verip vermediği de bilinmelidir. Modelin geliştirildiği merkez dışında denenmesi,

günlük kullanıma uygunluğunu değerlendirmek açısından önem taşır (Schwendicke, Samek, & Krois, 2020).

3 Endodontide yapay zekânın kullanım alanları

3.1 Periapikal lezyonların tespiti

Periapikal radyolüsensilerin saptanması, endodontide en çok araştırılan yapay zekâ uygulamalarındandır. Sistemler, radyografide kök ucu çevresindeki şüpheli alanları işaretleyerek hekimin dikkatini bu bölgelere yönlendirebilir. Ekert ve arkadaşlarının panoramik görüntülerle yürüttüğü çalışmada, apikal lezyonların saptanabildiği ancak hem atlanan lezyonların hem de yanlış pozitif işaretlerin bulunduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla otomatik uyarıların hekim tarafından kontrol edilmesi gerekir (Ekert et al., 2019).

Orhan ve arkadaşlarının CBCT çalışmasında değerlendirilen 153 periapikal lezyonun 142'si sistem tarafından saptanmıştır. Bildirilen %92,8 oranı, o çalışmadaki lezyonların saptanma oranıdır; bütün hastalarda aynı doğruluğun elde edileceği anlamına gelmez. Lezyon büyüklüğü, görüntü kalitesi ve kullanılan cihaz sonucu etkileyebilir (Orhan, Bayrakdar, Ezhov, Kravtsov, & Özyürek, 2020).

Endodontik uygulamada bu araçlar, başlangıç radyografisinin ve takip görüntülerinin incelenmesini destekleyebilir. Bununla birlikte radyolüsensi görülen bir dişin pulpa durumu, önceki tedavisi ve klinik bulguları ayrıca değerlendirilmelidir. Sistem lezyon işaretlemese bile ağrı, perküsyon duyarlılığı veya diğer bulgular varsa değerlendirmeye devam edilmelidir. Yapay zekâ sonucu, muayenenin tamamlayıcısı olarak kullanılmalıdır.

3.2 Kök ve kök kanal anatomisinin değerlendirilmesi

Kök ve kanal anatomisinin doğru değerlendirilmesi; giriş kavitesinin hazırlanması, kanalların bulunması ve tedavi zorluğunun öngörülmesi açısından önemlidir. Hiraiwa ve arkadaşları, mandibular birinci molarlarda ek distal kök varlığının panoramik radyografiler üzerinden tahmin edilebildiğini göstermiştir. Ancak kök sayısının belirlenmesi, aynı dişteki kanal sayısının veya kanal bağlantılarının bütünüyle gösterildiği anlamına gelmez (Hiraiwa et al., 2019).

Jeon ve arkadaşlarının çalışmasında mandibular ikinci molarlarda C biçimli kanal olasılığı değerlendirilmiş ve seçilmiş örneklemde %95,1 doğruluk bildirilmiştir. C biçimli anatominin önceden fark edilmesi, hekimin kanal sistemini daha dikkatli incelemesine yardımcı olabilir. Yine de panoramik görüntüden üretilen tahmin, kanalın kök boyunca değişen kesitsel yapısını göstermez. Sherwood ve arkadaşlarının CBCT çalışması ise C biçimli kanal sınırlarının otomatik olarak belirlenmesine odaklanmıştır (Jeon et al., 2021; Sherwood et al., 2021).

Tekrar tedavi açısından dikkat çeken bir uygulama, doldurulmamış ikinci mesiobukkal kanalın saptanmasıdır. Albitar ve arkadaşları, kanal tedavili üst molarların CBCT görüntülerinde bu kanalı işaretleyen bir model geliştirmiştir. Böyle bir uyarı, başarısızlığın nedenleri araştırılırken yararlı olabilir. Ancak metal artefaktları ve kalsifikasyon değerlendirmeyi güçleştirebilir. Atlanmış kanal şüphesi, klinik ve radyografik incelemeyle doğrulanmalıdır (Albitar, Zhao, Huang, & Mahdian, 2022).

3.3 CBCT görüntülerinin analizi

Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT), karmaşık anatomiyi ve periapikal dokuları üç boyutlu değerlendirmeye yardımcı olur. Yapay zekâ, çok sayıdaki kesit içinde ilgili dişi veya kökü bulmayı, şüpheli alanları işaretlemeyi ve lezyon hacmini ölçmeyi kolaylaştırabilir. Bu destek, özellikle ayrıntılı inceleme gerektiren olgularda yararlı olabilir (Orhan et al., 2020).

Otomatik analiz, CBCT çekim kararından ayrı değerlendirilmelidir. Bir yazılımın bulunması, kendi başına CBCT endikasyonu oluşturmaz. Görüntüleme, klinik soruya ve elde edilecek bilginin tedaviye katkısına göre planlanmalıdır. Benzer biçimde yalnızca otomatik hacim karşılaştırması yapmak amacıyla tekrar çekim istenmemelidir (Patel, Brown, Semper, Abella, & Mannocci, 2019).

Yazılımın çizdiği sınırlar her kesitte doğru olmayabilir. Özellikle dar kanallarda ve restoratif materyal bulunan dişlerde otomatik işaretlemeler kontrol edilmelidir. Takipte lezyon hacmi karşılaştırılacaksa çekim ve görüntü işleme farklılıklarının ölçümü etkileyebileceği unutulmamalıdır. Hekimin hatalı sınırları düzeltebilmesi, bu uygulamaların güvenilir kullanımı açısından önemlidir.

3.4 Vertikal kök kırıklarının saptanması

Vertikal kök kırıkları, endodontik tanının güç olduğu durumlardandır. Yanlış bir kırık değerlendirmesi, dişin korunmasına ilişkin kararı etkileyebilir. Fukuda ve arkadaşları panoramik radyografilerde, Hu ve arkadaşları ise CBCT görüntülerinde kırık saptamaya yönelik modeller değerlendirmiştir. Bulgular umut verici olmakla birlikte olgu seçimi ve görüntünün hangi bölümünün incelendiği sonuçları değiştirmiştir (Fukuda et al., 2020; Hu et al., 2022).

Kanal dolguları, postlar ve diğer restoratif materyaller değerlendirmeyi zorlaştırabilir. Yazılımın işaretlediği çizginin gerçek kırık mı, artefakt mı olduğu ayrıca incelenmelidir. Ağrı öyküsü, periodontal sondlama, klinik muayene ve görüntüleme birlikte yorumlanmalıdır. Mevcut tanısal çalışmalar, yalnızca yapay zekânın “kırık var” çıktısına dayanarak çekim kararı verilmesini desteklemez.

3.5 Çalışma boyu ve kanal dolgusunun değerlendirilmesi

Yapay zekâ, radyografide eğe ucunun apikal bölgeyle ilişkisini değerlendirmek amacıyla da araştırılmıştır. Saghiri ve arkadaşlarının deneysel çalışmasında, düz ve tek köklü dişlerde minör apikal foramenin konumunu

değerlendiren bir yapay sinir ağı kullanılmıştır. Bu bulgu bilgisayar destekli ölçümün mümkün olduğunu göstermektedir; ancak klinikte elektronik apeks bulucunun yerini alabileceği anlamına gelmez (Saghiri et al., 2012).

Çalışma boyu belirlenirken radyografik apeks ile biyolojik çalışma sınırının aynı olmadığı dikkate alınmalıdır. Otomatik ölçümün klinik değeri, hatanın ne kadar olduğuna ve taşkın ya da kısa çalışmaya yol açıp açmadığına bağlıdır. Eğimli ve çok köklü dişlerdeki performansın ayrıca değerlendirilmesi gerekir.

Jin ve arkadaşları, kanal dolgusunun radyografik kalitesini otomatik değerlendiren bir model geliştirmiş ve başka bir merkezden alınan görüntülerle test etmiştir. Böyle bir uygulama kanal dolgusu uzunluğu ve radyografik görünümün kontrolünü destekleyebilir. Ancak radyografide uygun görünen kanal dolgusu, dezenfeksiyonun yeterli olduğunu veya uzun dönem iyileşmenin gerçekleşeceğini tek başına göstermez (Jin et al., 2025).

3.6 Pulpa ve periapikal hastalıkların tanısı

Pulpa tanısında ağrının karakteri, uyaranla ilişkisi, pulpa testleri ve klinik muayene birlikte değerlendirilir. Yapay zekâ bu veriler arasındaki ilişkilerden yararlanarak tanı önerisi oluşturabilir. Brizuela ve arkadaşları, 200 dişten elde edilen klinik özellikleri kullanarak modifiye Wolters sınıflandırmasına göre pulpitis tanısı üreten modeller geliştirmiştir. Soğuk uyaranına verilen ağrı yanıtı önemli değişkenler arasında yer almıştır (Brizuela et al., 2026).

Bu sistemlerin önerileri, eğitimde kullanılan tanı ölçütlerine bağlıdır. Klinik tanıyla uyumlu sonuç üretmeleri, pulpanın histolojik durumunu doğrudan gösterdikleri anlamına gelmez. Ayrıca eksik veya yanlış kaydedilen muayene bulguları sonucu etkileyebilir. Bu nedenle yapay zekâ tanısı, hekimin kendi değerlendirmesiyle karşılaştırılmalı; uyumsuzluk varsa hasta yeniden incelenmelidir.

Periapikal değerlendirmede de “radyolüsensi saptanması” ile “endodontik tedavi gereksinimi” ayrı tutulmalıdır. Lezyonun ilgili dişle ilişkisi ve dişin pulpa durumu açıklığa kavuşturulmadan tedavi kararı verilmemelidir. Görüntü analiziyle klinik tanının birleştirilmesi, bu alandaki temel gereksinimdir (Duncan et al., 2023).

3.7 Tedavi planlaması ve karar desteği

Tedavi planlamasında amaç, hasta için uygulanabilir seçenekleri değerlendirmektir. Kanal anatomisi, önceki tedavi, restorabilite, periodontal durum ve hastanın tercihleri bu kararı etkiler. Yapay zekâ, olguya ait bilgileri düzenlemek ve dikkat edilmesi gereken noktaları hatırlatmak için kullanılabilir. Ancak bir lezyonun veya atlanmış kanalın işaretlenmesi, tekrar tedavi ile cerrahi arasında doğrudan seçim yaptırmaz (Duncan et al., 2023).

Klinik kullanımda önerinin dayanağı ve eksik bilgiler açık olmalıdır. Örneğin postun çıkarılabilirliği, çatlak şüphesi veya kalan diş dokusu bilinmeden kesin tekrar tedavi önerisi verilmesi uygun değildir. Hekim hem öneriyi hem de gösterilen kaynakları kontrol etmelidir.

3.8 Tedavi başarısı ve prognoz tahmini

Prognoz modelleri, belirli bir süre içinde ağrı, iyileşme veya yeniden müdahale gibi sonuçların olasılığını tahmin etmeye çalışır. Bu sonuçlar birbirinden farklıdır. Gao ve arkadaşlarının tedavi sonrası ağrı modeli, kısa dönem sonuçları öngörmeye yöneliktir; uzun dönem kanal tedavisi başarısını göstermez (Gao, Xin, Li, & Zhang, 2021).

Lu ve arkadaşları rejeneratif endodontik işlemler sonrasındaki sonuçları, Muskan ve arkadaşları ise cerrahi olmayan tekrar tedavi sonuçlarını incelemiştir. Bu çalışmalar, klinik ve tedaviye ilişkin verilerin prognoz amacıyla kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak rejeneratif tedaviye ait bir modelin sonuçları, matür dişlerdeki standart kanal tedavisine doğrudan aktarılamaz (Lu et al., 2025; Muskan et al., 2026).

Sabeti ve Torabi'nin derlemesi, tekrar tedavi ile mikrocerrahi arasında seçim yapmayı destekleyen modeller için kanıt eksikliğine dikkat çekmiştir. Bir yöntem uygulanan hastalarda iyileşmeyi tahmin etmek, aynı hastanın diğer yöntemden daha fazla yarar göreceğini kanıtlamaz. Bu nedenle otomatik başarı yüzdeleri hastaya kesin sonuç gibi sunulmamalıdır (Sabeti & Torabi, 2026).

Prognoz değerlendirmesinde dişin restore edilebilmesi, başlangıçtaki periapikal durum, önceki tedavi ve gözlem süresi açıkça belirtilmelidir. Modelin yakın dönem katkısı, daha dikkatli izlenmesi gereken olguları belirlemeye yardımcı olmak olabilir. Bunun hasta sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediği ise klinik çalışmalarla gösterilmelidir.

4 Geleneksel değerlendirmeyle karşılaştırma

Yapay zekâ ile hekimin performansı karşılaştırılırken aynı görüntüler ve aynı klinik bilgiler kullanılmalıdır. Yalnızca radyografiyi gören bir sistemle hastayı muayene eden hekimin karşılaştırılması, iki yöntemin başarıya katkısını doğru göstermez. Ayrıca görüntüde lezyon bulma başarısı, bütün endodontik tanı sürecindeki başarı olarak sunulmamalıdır (Ourang et al., 2024).

Klinik açıdan en anlamlı soru, yapay zekâ desteğinin hekimin değerlendirmesini iyileştirip iyileştirmediğidir. Atlanan kanal veya lezyon sayılarının azalması, yanlış uyarıların sayısı ve değerlendirme süresi birlikte incelenmelidir. Hekimin yanlış bir otomatik öneriden etkilenmesi de araştırılmalıdır. Yapay zekâ destekli sistemlerin gerçek klinik koşullarda değerlendirilmesi bu nedenle önemlidir (Vasey et al., 2022).

Farklı çalışmalardaki başarı yüzdeleri doğrudan karşılaştırılmamalıdır. Örneklem, diş grubu, görüntüleme yöntemi ve hastalık sıklığı farklı olabilir. Endodontist için önemli olan, yazılımın kendi hasta grubunda hangi soruya güvenilir yanıt verdiğinin bilinmesidir.

5 Klinik katkılar

Yapay zekâ, tekrarlayan görüntü değerlendirmelerinde zaman kazandırabilir ve şüpheli bölgelerin yeniden incelenmesini sağlayabilir. Özellikle atlanmış kanal araştırması, periapikal bulguların işaretlenmesi ve kanal dolgusunun kontrolü endodontiyle doğrudan ilişkili kullanım alanlarıdır. Bununla birlikte işlem süresine hatalı işaretlerin düzeltilmesi ve son kontrol de eklenmelidir (Albitar et al., 2022; Jin et al., 2025).

Eğitimde otomatik işaretlemeler, öğrencilerin kendi yorumlarını uzman değerlendirmesiyle karşılaştırmasına yardımcı olabilir. Hastayla iletişimde de anatomik zorlukların veya takip gereksiniminin açıklanmasını kolaylaştırabilir. Bunlar olası kullanım alanlarıdır; yararlarının uygun çalışmalarla gösterilmesi gerekir. Yazılımın tutarlı sonuç üretmesi de her zaman doğru sonuç ürettiği anlamına gelmez (Schwendicke et al., 2020).

6 Sınırlılıklar ve veri güvenliği

Başlıca sınırlılık, araştırma koşullarındaki başarının farklı kliniklerde aynı düzeyde sürdüğünün her zaman gösterilmemiş olmasıdır. Cihaz, çekim kalitesi, restoratif materyaller ve anatomik farklılıklar sonucu etkileyebilir. Geliştirme verilerinde az bulunan kalsifiye kanallar veya yoğun artefaktlı görüntülerde hata riski ayrıca değerlendirilmelidir (Ourang et al., 2024).

Hekimin otomatik sonucu sorgulamadan kabul etmesi, yanlış tanı veya gereksiz girişime yol açabilir. Bu nedenle yazılımın önerisiyle klinik bulgular çeliştiğinde olgu yeniden değerlendirilmelidir. Son karar, hastayı muayene eden hekimin klinik değerlendirmesine dayanmalıdır. Yazılımın hangi durumlarda güvenilir olmadığı da kullanıcıya açıklanmalıdır (Vasey et al., 2022).

Hasta görüntüleri ve klinik kayıtlar kişisel bilgiler içerir. Verilerin hangi sisteme aktarıldığı, kimlerin erişebildiği ve ne kadar süre saklandığı bilinmelidir. Görüntü üzerindeki isimlerin kaldırılması tek başına yeterli olmayabilir; dosyayla birlikte taşınan kimlik bilgileri de kontrol edilmelidir. Veri kullanımı, hasta mahremiyeti ve kurumun güvenlik süreçleriyle uyumlu yürütülmelidir (World Health Organization, 2021).

7 Gelecek perspektifi

Endodontide öncelik, modellerin farklı merkezlerde ve gerçek tedavi süreçlerinde sınanmasıdır. Araştırmalar yalnızca görüntü sınıflandırma başarısını değil; atlanan kanal, gereksiz görüntüleme, yeniden tedavi ihtiyacı ve dişin korunması gibi klinik sonuçları da değerlendirmelidir. Hekimle birlikte

kullanılan sistemin hastaya ek yarar sağlayıp sağlamadığı gösterilmelidir (Vasey et al., 2022).

Görüntü, anamnez ve muayene bulgularını birlikte değerlendiren sistemler daha kapsamlı destek sağlayabilir. Özellikle tekrar tedavi ile endodontik cerrahi arasındaki seçim ve uzun dönem prognoz için daha güçlü karşılaştırmalı verilere ihtiyaç vardır. Bu araçların gelişiminde belirsizliği açıkça bildirmeleri ve eksik bilgi bulunduğunda kesin öneri üretmemeleri önemlidir (Sabeti & Torabi, 2026).

8 Sonuç

Yapay zekâ, endodontide özellikle periapikal lezyonların, anatomik varyasyonların ve atlanmış kanalların değerlendirilmesinde yararlı bir destek potansiyeline sahiptir. CBCT analizi, kanal dolgusunun kontrolü ve prognoz tahmini de araştırılan diğer alanlardır. Ancak otomatik bir bulgu, tek başına tanı veya tedavi kararı olarak kabul edilmemelidir.

Güvenilir kullanım için yapay zekâ çıktısı anamnez, klinik muayene, pulpa testleri ve radyografik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır. Klinik yarar, yüksek başarı yüzdelerinden çok hekimin karar kalitesine ve hastanın tedavi sonucuna yapılan katkıyla değerlendirilmelidir.

9 Kaynaklar

Albitar, L., Zhao, T., Huang, C., & Mahdian, M. (2022). Artificial intelligence (AI) for detection and localization of unobturated second mesial buccal (MB2) canals in cone-beam computed tomography (CBCT). *Diagnostics*, *12*(12), 3214. doi:10.3390/diagnostics12123214

Brizuela, C., Ferrada, J. P., Valencia, M. I., Cabrera, C., Saavedra, J. M., & Loyola, C. (2026). Artificial intelligence models for diagnosing pulpitis in adults using a modified Wolters classification: A diagnostic accuracy study. *International Endodontic Journal*, *59*(2), 271–287. doi:10.1111/iej.70055

Duncan, H. F., Kirkevang, L.-L., Peters, O. A., El-Karim, I., Krastl, G., Del Fabbro, M., . . . Kebschull, M. (2023). Treatment of pulpal and apical disease: The European Society of Endodontology (ESE) S3-level clinical practice guideline. *International Endodontic Journal*, *56*(Suppl. 3), 238–295. doi:10.1111/iej.13974

Ekert, T., Krois, J., Meinhold, L., Elhennawy, K., Emara, R., Golla, T., & Schwendicke, F. (2019). Deep learning for the radiographic detection of apical lesions. *Journal of Endodontics*, *45*(7), 917–922.e5. doi:10.1016/j.joen.2019.03.016

Fukuda, M., Inamoto, K., Shibata, N., Ariji, Y., Yanashita, Y., Kutsuna, S., . . . Ariji, E. (2020). Evaluation of an artificial intelligence system for detecting vertical root fracture on panoramic radiography. *Oral Radiology*, *36*(4), 337–343. doi:10.1007/s11282-019-00409-x

Gao, X., Xin, X., Li, Z., & Zhang, W. (2021). Predicting postoperative pain following root canal treatment by using artificial neural network evaluation. *Scientific Reports*, *11*, 17243. doi:10.1038/s41598-021-96777-8

Hiraiwa, T., Ariji, Y., Fukuda, M., Kise, Y., Nakata, K., Katsumata, A., . . . Ariji, E. (2019). A deep-learning artificial intelligence system for assessment of root morphology of the mandibular first molar on panoramic radiography. *Dentomaxillofacial Radiology*, *48*(3), 20180218. doi:10.1259/dmfr.20180218

Hu, Z., Cao, D., Hu, Y., Wang, B., Zhang, Y., Tang, R., . . . Lin, Z. (2022). Diagnosis of in vivo vertical root fracture using deep learning on cone-beam CT images. *BMC Oral Health*, *22*, 382. doi:10.1186/s12903-022-02422-9

Jeon, S.-J., Yun, J.-P., Yeom, H.-G., Shin, W.-S., Lee, J.-H., Jeong, S.-H., & Seo, M.-S. (2021). Deep-learning for predicting C-shaped canals in mandibular second molars on panoramic radiographs. *Dentomaxillofacial Radiology*, *50*(5), 20200513. doi:10.1259/dmfr.20200513

Jin, L., Du, B., Xu, Z., Bai, H., Ding, P., Zhang, Z., . . . Zhang, X. (2025). Deep-learning network for automated evaluation of root-canal filling radiographic

quality. *European Journal of Medical Research*, *30*, 297. doi:10.1186/s40001-025-02331-x

Lu, J., Cai, Q., Chen, K., Kahler, B., Yao, J., Zhang, Y., . . . Lu, Y. (2025). Machine learning models for prognosis prediction in regenerative endodontic procedures. *BMC Oral Health*, *25*, 234. doi:10.1186/s12903-025-05531-3

Muskan, S., Sambandam, T. V., Solete, P., Rossi-Fedele, G., Spagnuolo, G., Teja, K. V., . . . Armogida, N. G. (2026). Predicting outcomes of nonsurgical retreatment with artificial intelligence: A multicenter retrospective study using logistic regression, random forest, and extreme gradient boosting. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, *29*(4), 373–377. doi:10.4103/JCDE.JCDE_938_25

Orhan, K., Bayrakdar, I. S., Ezhov, M., Kravtsov, A., & Özyürek, T. (2020). Evaluation of artificial intelligence for detecting periapical pathosis on cone-beam computed tomography scans. *International Endodontic Journal*, *53*(5), 680–689. doi:10.1111/iej.13265

Ourang, S. A., Sohrabniya, F., Mohammad-Rahimi, H., Dianat, O., Aminoshariae, A., Nagendrababu, V., . . . Nosrat, A. (2024). Artificial intelligence in endodontics: Fundamental principles, workflow, and tasks. *International Endodontic Journal*, *57*(11), 1546–1565. doi:10.1111/iej.14127

Patel, S., Brown, J., Semper, M., Abella, F., & Mannocci, F. (2019). European Society of Endodontology position statement: Use of cone beam computed tomography in Endodontics. *International Endodontic Journal*, *52*(12), 1675–1678. doi:10.1111/iej.13187

Sabeti, M. A., & Torabi, G. (2026). AI prognostic models in endodontics: Scoping review and clinical gap analysis for retreatment vs microsurgery decision support. *Journal of Endodontics*. Advance online publication. doi:10.1016/j.joen.2026.06.008

Saghiri, M. A., Asgar, K., Boukani, K. K., Lotfi, M., Aghili, H., Delvarani, A., . . . Garcia-Godoy, F. (2012). A new approach for locating the minor apical foramen using an artificial neural network. *International Endodontic Journal*, *45*(3), 257–265. doi:10.1111/j.1365-2591.2011.01970.x

Schwendicke, F., Samek, W., & Krois, J. (2020). Artificial intelligence in dentistry: Chances and challenges. *Journal of Dental Research, 99*(7), 769–774. doi:10.1177/0022034520915714

Sherwood, A. A., Sherwood, A. I., Setzer, F. C., K, S. D., Shamili, J. V., John, C., & Schwendicke, F. (2021). A deep learning approach to segment and classify C-shaped canal morphologies in mandibular second molars using cone-beam computed tomography. *Journal of Endodontics*, *47*(12), 1907–1916. doi:10.1016/j.joen.2021.09.009

Vasey, B., Nagendran, M., Campbell, B., Clifton, D. A., Collins, G. S., Denaxas, S., . . . McCulloch, P. (2022). Reporting guideline for the early-stage clinical evaluation of decision support systems driven by artificial intelligence: DECIDE-AI. *Nature Medicine*, *28*, 924–933. doi:10.1038/s41591-022-01772-9

World Health Organization. (2021). *Ethics and governance of artificial intelligence for health: WHO guidance*. Geneva, Switzerland: Author. Retrieved from https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200

BÖLÜM 56

Endodontik Tedavili Dişlerde Koronal Restorasyon ve Prognoz

Elif Aslan [1]

:

[1] Dr. Dt., Ataşehir Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, ORCID: 0009-0001-3615-5093

1 Giriş

Kök kanal tedavisinin amacı enfeksiyonu kontrol etmek ve dişi işlevde tutmaktır. Bu hedefe ulaşmak için kanal tedavisinin ardından uygun bir koronal restorasyon yapılmalıdır. Restorasyonun görevi çiğneme işlevini geri kazandırmak, kök kanallarını ağız ortamından ayırmak ve kalan diş dokusunu korumaktır. Bu nedenle restoratif planlama, kanal dolgusu tamamlandıktan sonra başlayan ayrı bir işlem olarak görülmemelidir (Bhuva, Giovarruscio, Rahim, Bitter, & Mannocci, 2021).

Endodontik başarı ile dişin ağızda kalması aynı anlama gelmez. Periapikal dokuları iyileşen bir diş, sonradan gelişen kırık nedeniyle kaybedilebilir. Buna karşılık ağızda bulunan bir dişte apikal hastalık devam edebilir. Tedavinin değerlendirilmesinde biyolojik iyileşme, restorasyonun durumu ve dişin işlevi birlikte ele alınmalıdır (Ng, Mann, & Gulabivala, 2011).

Bu derleme; kanal tedavili daimi dişlerde restorasyon öncesi değerlendirmeyi, koronal sızdırmazlığı, restorasyon seçeneklerini ve prognozu etkileyen etkenleri klinik endodonti açısından ele almaktadır. Sistematik derleme niteliğinde değildir.

2 Endodontik tedavili dişlerin değerlendirilmesi

2.1 Kalan diş dokusu ve kırılma riski

Restorasyon kararında ilk soru, dişin ne kadar sağlam dokusunun kaldığıdır. Çürük, eski restorasyonlar ve önceki işlemler nedeniyle kaybedilen duvarlar, dişin yük taşıma biçimini değiştirir. Reeh, Messer ve Douglas'ın laboratuvar çalışması, marjinal sırt kaybının dişin rijitliği üzerindeki etkisinin yalnız endodontik işlemlerden daha büyük olabildiğini göstermiştir. Bununla birlikte laboratuvar sonuçları, klinikteki kırılma olasılığına doğrudan çevrilemez (Reeh, Messer, & Douglas, 1989).

Muayenede kalan duvarların yalnız sayısı değil, kalınlığı, yüksekliği ve desteklenme durumu da değerlendirilir. İnce bir duvarın varlığı, onun güvenilir destek sağladığı anlamına gelmez. Mevcut çürük ve kusurlu restorasyonlar uzaklaştırıldıktan sonra restore edilebilirlik yeniden gözden geçirilmelidir. Özellikle servikal bölgedeki sağlam dentinin korunması, sonraki restoratif işlemlerin planlanmasında önem taşır (Bhuva et al., 2021).

2.2 Çatlaklar ve periodontal durum

Çatlak şüphesinde büyütme altında inceleme, aydınlatma, ısırma testi ve periodontal sondlama bulguları birlikte değerlendirilir. Dar ve derin bir periodontal cep, köke uzanan bir çatlak veya kırık açısından dikkat gerektirir; tek başına kesin tanı koydurmaz. Çatlağın yeri kadar, periodontal tutulum ve restorasyonla korunabilecek doku miktarı da prognozu etkiler. Çatlak dişlerde

tüberkül örtücülüğü değerlendirilmeli ve takip planı açık biçimde oluşturulmalıdır (European Society of Endodontology, 2021).

Periodontal destek kaybı, mobilite ve dişin ark içindeki konumu da değerlendirmeye katılır. Ng, Mann ve Gulabivala'nın ileriye dönük çalışmasında periodontal sondlama bulguları, komşu dişlerle temas ve dişin arkın sonunda bulunması sağkalımla ilişkili etkenler arasında yer almıştır. Bu bulgular, restorasyon kararının yalnız kavite boyutuna indirgenmemesi gerektiğini gösterir (Ng et al., 2011).

2.3 Kanal tedavisi ve periapikal durum

Kalıcı restorasyon öncesinde hastanın yakınmaları, perküsyon ve palpasyon bulguları, fistül varlığı ve periapikal görüntüler değerlendirilir. Kanal dolgusunun uzunluğu ve homojenliği incelenir; ancak radyografik olarak uygun görünen bir kanal dolgusu tek başına enfeksiyonun ortadan kalktığını kanıtlamaz. Devam eden belirtiler veya şüpheli bulgular varsa nedenleri araştırılmadan karmaşık bir restorasyona geçilmemelidir (Duncan et al., 2023).

Mevcut apikal radyolusensinin anlamı, tedavinin ne zaman yapıldığı ve önceki görüntülerdeki görünümüyle birlikte yorumlanır. Yeni tamamlanmış bir tedavide radyografik iyileşmenin henüz görülmemesi, otomatik olarak başarısızlık değildir. Değerlendirme, tek görüntüden çok klinik bulgular ve zaman içindeki değişim üzerine kurulmalıdır (Duncan et al., 2023).

3 Koronal sızdırmazlık ve endodontik başarı

Koronal restorasyonun kenarlarında oluşan açıklıklar, çürük veya restorasyon kaybı kanal sisteminin ağız ortamıyla yeniden temasına yol açabilir. Bu nedenle kanal dolgusu, koronal restorasyonun yerine geçebilecek bir bariyer olarak düşünülmemelidir. Ray ve Trope'un çalışması, koronal restorasyon kalitesi ile periapikal durum arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Çalışmanın kesitsel yapısı nedeniyle bu ilişki tek başına neden sonuç ilişkisi olarak yorumlanamaz (Ray & Trope, 1995).

Gillen ve arkadaşlarının meta-analizi, uygun kanal dolgusu ile uygun koronal restorasyonun birlikte bulunduğu dişlerde periapikal sağlığın daha olumlu olduğunu göstermiştir. Klinik mesaj, bu iki aşamanın birbirini tamamladığıdır. Başarılı bir restorasyon yetersiz kanal tedavisini, iyi bir kanal dolgusu da sızıntılı restorasyonu telafi etmez (Gillen et al., 2011).

Koronal sızdırmazlık değerlendirilirken materyalin adı kadar kenar uyumu ve restorasyonun bütünlüğü önemlidir. Takipte kırık kenarlar, sekonder çürük ve restorasyon kaybı araştırılmalıdır. Şüpheli sızıntı saptandığında yalnız görünen boşluğu kapatmakla yetinilmemeli; olası kanal kontaminasyonu, belirtiler ve periapikal durum da değerlendirilmelidir. Her restorasyon kusuru yeniden kanal

tedavisi gerektirmez; karar endodontik bulgularla birlikte verilmelidir (Gillen et al., 2011).

4 Restorasyon seçimi

4.1 Direkt restorasyonlar

Direkt kompozit restorasyonlar, doku kaybının sınırlı olduğu ve güvenilir adeziv uygulama yapılabilen dişlerde değerlendirilebilir. Anterior dişlerde küçük bir giriş kavitesi tek başına kron endikasyonu oluşturmaz. Posterior dişlerde ise kalan tüberküllerin ve proksimal duvarların durumu özellikle önemlidir. Avrupa Endodonti Derneği, en az bir proksimal duvarın kaybedildiği premolar ve molarların çoğunda tüberkül örtücülüğünün değerlendirilmesini önermektedir (European Society of Endodontology, 2021).

Mannocci ve arkadaşlarının seçilmiş premolarları içeren çalışmasında, fiber post ve direkt kompozit ile restore edilen dişler ile ilave tam kron yapılan dişler arasında üç yıllık başarısızlık sıklığı açısından fark bulunmamıştır. Çalışmaya tüberkül yapısı korunmuş dişlerin alınması önemlidir. Bu sonuç, geniş doku kaybı olan bütün posterior dişlerde direkt restorasyonun yeterli olduğunu göstermez (Mannocci, Bertelli, Sherriff, Watson, & Pitt Ford, 2002).

Abu-Awwad ve arkadaşlarının 2025 tarihli randomize çalışması, en az üç aksiyel duvarı bulunan kanal tedavili büyük azı dişleri değerlendirmiştir. Üç yıllık sağkalım kron grubunda %93,3, direkt restorasyon grubunda %76,7 olarak bildirilmiş; fark istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Bu durum iki yöntemin eşdeğer olduğunu kanıtlamaz. Örneklem büyüklüğü, güven aralıkları ve hasta özellikleri dikkate alınarak yorum yapılmalıdır (Abu-Awwad et al., 2025).

4.2 Onley ve overlay restorasyonlar

Onley restorasyonlar bir veya daha fazla tüberkülü, overlay restorasyonlar ise tüm tüberkülleri örtebilir. Bu yaklaşımlar, uygun olgularda sağlam aksiyel dokuları koruyarak tüberkül desteği sağlamaya olanak verir. Lane ve arkadaşlarının sistematik derlemesi, kanal tedavili posterior dişlerde tam tüberkül örtücülüğü sağlayan onleylerin kısa ve orta dönemde olumlu sonuçlar verebildiğini bildirmiştir. Ancak farklı takip süreleri ve çalışma tasarımları, tam kronlarla kesin üstünlük karşılaştırmasını güçleştirmektedir (Lane, Sadeghzadeh-Araghi, Jackson, & Bonsor, 2024).

Fouda ve arkadaşlarının küçük örneklemli randomize araştırmasında, kanal tedavili büyük azı dişlerde indirekt kompozit overlaylerin bazı klinik ölçütlerde inleylerden daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. İki yıllık bulgular, tüberkül örtücülüğünün değerini destekler; fakat bütün kavite tipleri ve materyaller için tek bir preparasyon tasarımı önerilmesine yeterli değildir (Fouda et al., 2024).

4.3 Tam kronlar

Tam kronlar, geniş koronal doku kaybı bulunan ve çevresel korumaya ihtiyaç duyulan dişlerde önemli bir seçenektir. Aquilino ve Caplan'ın geriye dönük çalışmasında, kron yapılan dişlerin ağızda kalmasıyla olumlu ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte hastaların kron grubuna rastgele atanmamış olması nedeniyle, restorasyon seçimini etkileyen başlangıç koşulları sonuçlara katkıda bulunmuş olabilir (Aquilino & Caplan, 2002).

Bu nedenle "kanal tedavili her dişe kron yapılmalıdır" biçiminde genel bir kural uygun değildir. Tam kron planlanırken preparasyonla kaybedilecek sağlam doku ile sağlanacak koruma birlikte tartılmalıdır. Daha koruyucu bir parsiyel restorasyon aynı klinik gereksinimi karşılayabiliyorsa bu seçenek de değerlendirilir. Kararın gerekçesi yalnız materyal dayanımı değil, dişin başlangıçtaki yapısal durumu olmalıdır (Lane et al., 2024).

4.4 Endokronlar

Endokron, retansiyon için pulpa odasından ve adeziv bağlantıdan yararlanan tek parça bir restorasyondur. Kök içinde post boşluğu açılmasını gerektirmemesi, uygun olgularda radiküler dentinin korunmasına olanak sağlar. Al-Dabbagh'ın sistematik derlemesi, özellikle seçilmiş posterior dişlerde endokronların uygulanabilir bir seçenek olduğunu göstermiştir. Ancak derlemedeki klinik çalışma sayısı azdır (Al-Dabbagh, 2021).

Endokronların her diş grubunda geleneksel kronlarla aynı sonucu verdiği varsayılmamalıdır. Pulpa odasının geometrisi, kalan koronal doku, izolasyon ve adeziv uygulama koşulları dikkate alınmalıdır. Klinik kanıtın ağırlığı büyük azı dişleridir. Küçük azı dişlere ilişkin kararlar, büyük azı dişlerinin sonuçlarının doğrudan aktarılmasına dayanmamalıdır (Al-Dabbagh, 2021).

5 Post gereksinimi ve ferrule etkisi

Postun temel amacı, yeterli koronal doku bulunmadığında kor yapısının tutuculuğunu sağlamaktır. Post, dişi kendiliğinden güçlendiren bir uygulama değildir. Naumann ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde, kalan kavite duvarlarının korunması ve ferrule varlığı öne çıkmış; çalışmaların çoğu rutin post yerleştirmenin sağkalıma ek katkısını doğrulamamıştır (Naumann, Schmitter, Frankenberger, & Krastl, 2018).

Bu nedenle post kararı, önce kor yapısının postsuz olarak tutulup tutulamayacağı üzerinden verilmelidir. Özellikle belirgin koronal doku kaybı olan kesici ve küçük azılarda post gerekli olabilir. Kanalın post için genişletilmesi sırasında sağlam dentin kaybının yaratacağı risk hesaba katılır. Tutuculuk gereksinimi olmayan bir dişte yalnız kanal tedavisi yapılmış olması nedeniyle post uygulanması uygun değildir (Naumann et al., 2018).

Ferrari Cagidiaco ve arkadaşlarının dokuz yıllık randomize çalışması, başlangıçta bruksizm bildirmeyen ve koronal yapısının en az yarısı kalan posterior dişleri incelemiştir. Lityum disilikat parsiyel kron kullanılan bu olgularda fiber post yerleştirilmesi anlamlı sağkalım üstünlüğü göstermemiştir. Bulgular, rutin post kullanımını desteklemez; ancak ağır doku kayıplı veya bruksizmi bulunan dişlere doğrudan genellenemez (Ferrari Cagidiaco et al., 2025).

Ferrule, kronun preparasyon sınırının üzerinde kalan sağlam dentin kuşağını çevrelemesiyle oluşan destek olarak tanımlanabilir. Bu destek, kor ve kök üzerine gelen kuvvetlerin karşılanmasına katkı sağlar. Skupien, Luz ve Pereira-Cenci'nin meta-analizinde ferrule varlığı laboratuvar koşullarında daha yüksek kırılma direnciyle ilişkilendirilmiştir. Klinik sağkalım üzerindeki etki ise diş grubuna ve diğer koşullara göre değişmiştir (Skupien, Luz, & Pereira-Cenci, 2016).

Ferrule değerlendirmesinde dentinin yüksekliği kadar kalınlığı ve çevresel devamlılığı da dikkate alınır. Yalnız bir bölgede bulunan ince dentin, bütün çevreyi destekleyen sağlam bir kuşakla aynı kabul edilmez. Ferrule elde etme amacıyla yapılan işlemlerin periodontal desteği veya kalan kök dokusunu olumsuz etkilememesi gerekir. Dolayısıyla restore edilebilme kararı tek bir ölçüye değil, dişin bütününe dayanmalıdır (Skupien et al., 2016).

6 Restorasyonun zamanlaması ve geçici restorasyon

Kanal tedavisi sonrası kalıcı restorasyonun ertelenmesi, dişi geçici restorasyonun kaybı ve kırılma gibi risklere açık bırakabilir. Pratt ve arkadaşlarının geriye dönük araştırmasında kronun dört aydan sonra yapıldığı posterior dişlerde çekim riski daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, dört ayı güvenli bir bekleme süresi veya biyolojik sınır olarak tanımlamaz; zamanında restorasyonun önemini gösteren gözlemsel bir veridir (Pratt et al., 2016).

Kalıcı restorasyonun zamanı belirlenirken belirtiler, endodontik değerlendirme ve restoratif uygulanabilirlik birlikte ele alınmalıdır. Yalnız radyografik iyileşmeyi görmek amacıyla dişi uzun süre kırılmaya açık bırakmak uygun değildir. Öte yandan açıklanmamış ağrı veya yeniden tedavi gereksinimi şüphesi bulunan bir dişte önce bu belirsizlik giderilmelidir. Bekleme gerekiyorsa koronal bariyerin ve mekanik korumanın devamı sağlanmalıdır (Bhuva et al., 2021).

Hasta, geçici restorasyonun kalıcı çözüm olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir. Restorasyonun düşmesi, kırılması veya yeni ağrı gelişmesi durumunda değerlendirme için başvurması istenir. Kanal tedavisini ve restorasyonu farklı hekimler yapıyorsa tedavi bulguları ile restorasyon planı paylaşılmalı; işlem aralığında dişin korunması sağlanmalıdır. Bu aşamalar, tamamlanmış endodontik tedavinin uzun dönem bakımının parçasıdır (Pratt et al., 2016).

7 Prognozu etkileyen faktörler ve klinik takip

7.1 Başarı ölçütlerinin birlikte yorumlanması

Prognoz, belirli bir materyalin başarı yüzdesine indirgenemez. Çalışmalarda kullanılan "sağkalım" dişin ağızda bulunmasını; "başarı" ise ek klinik koşulların karşılanmasını ifade edebilir. Bazı araştırmalar tamir edilen restorasyonları sağkalım içinde sayarken bazıları başarısızlık kabul eder. Farklı çalışmaların oranları karşılaştırılmadan önce sonuç tanımları ve takip süreleri incelenmelidir (Aquilino & Caplan, 2002; Ng et al., 2011).

Restorasyonun seçimi kadar oklüzal yüklenme ve hastanın alışkanlıkları da önemlidir. Bruksizm, ark içindeki konum ve temas ilişkileri değerlendirilmelidir. Bununla birlikte oklüzal etkenlerin uzun dönem sonuçlara katkısını ölçen klinik kanıtlar sınırlıdır. Laboratuvar stres analizleri veya kırılma testleri, bir restorasyonun yıllar içindeki klinik performansını tek başına belirleyemez (Mannocci et al., 2022).

7.2 Takipte değerlendirilecek bulgular

Takipte ağrı, çiğneme hassasiyeti, şişlik veya fistül varlığı sorgulanır. Perküsyon, palpasyon, periodontal sondlama ve restorasyon kenarları değerlendirilir. Radyografik kontroller klinik gereksinime göre planlanır ve mümkün olduğunca önceki görüntülerle karşılaştırılır. Belirti göstermeyen bir dişin yalnız ağızda bulunması, tüm tedavi hedeflerine ulaşıldığını göstermez (Duncan et al., 2023).

Restorasyonun ayrılması veya küçük bir kenar kırığı, dişin mutlaka çekileceği anlamına gelmez. Hasarın tamir edilebilirliği, kalan doku ve endodontik durum birlikte ele alınır. Buna karşılık restorasyonun dışarıdan sağlam görünmesi de kök veya periapikal dokuların sağlıklı olduğunu kanıtlamaz. Hastaya olası bakım ve yeniden müdahale gereksinimleri, tedavi planının başlangıcında açıklanmalıdır (Mannocci et al., 2022).

7.3 Kanıtların klinik karara aktarılması

Yeni araştırmalar, restorasyon seçeneklerini daha ayrıntılı karşılaştırmaktadır. Bununla birlikte sınırlı doku kaybı olan dişlerde elde edilen sonuçlar, ileri harabiyetli dişlere aktarılamaz. Benzer şekilde başlangıçta bruksizmi olmayan hastalardaki post sonuçları, yüksek yüklenme riski bulunan hastalar için kesin kural oluşturmaz. Klinik karar, çalışmadaki olguların hastanın dişine ne kadar benzediği sorgulanarak verilmelidir (Abu-Awwad et al., 2025; Ferrari Cagidiaco et al., 2025).

Koruyucu preparasyonlar, adeziv materyaller ve dijital üretim yöntemleri seçenekleri artırmaktadır. Gelecekteki çalışmaların yalnız materyalleri değil; kalan doku miktarını, oklüzal koşulları, komplikasyonların tamir edilebilirliğini ve hasta açısından sonuçları da standart biçimde bildirmesi gereklidir. Uzun

süreli ve iyi tasarlanmış klinik araştırmalar, olguya uygun seçimi daha güvenilir hâle getirecektir (Mannocci et al., 2022).

8 Sonuç

Endodontik tedavili dişlerde koronal restorasyon, enfeksiyon kontrolünün korunması ve dişin işlevde tutulması için gereklidir. Restorasyon seçiminin başlangıç noktası kalan sağlam doku, endodontik durum ve kırılma riskidir. Direkt restorasyon, tüberkül örtücülüğü sağlayan parsiyel restorasyon, tam kron ve endokron farklı klinik koşullarda değerlendirilebilir.

Post gereksinimi kor tutuculuğuna göre belirlenmeli; sağlam doku gereksiz yere uzaklaştırılmamalıdır. Güvenilir koronal sızdırmazlık, uygun zamanlama ve düzenli takip tedavi planının tamamlayıcı parçalarıdır. İyi bir sonuç, kanal dolgusu veya restorasyonun tek başına niteliğinden çok, bu aşamaların aynı klinik hedef doğrultusunda yürütülmesine bağlıdır.

9 Kaynaklar

Abu-Awwad, M., Halasa, R., Haikal, L., El-Ma'aita, A., Hammad, M., & Petridis, H. (2025). Direct restorations versus full crowns in endodontically treated molar teeth: A three-year randomized clinical trial. *Journal of Dentistry*, *156*, 105699. doi:10.1016/j.jdent.2025.105699

Al-Dabbagh, R. A. (2021). Survival and success of endocrowns: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *125*(3), 415.e1–415.e9. doi:10.1016/j.prosdent.2020.01.011

Aquilino, S. A., & Caplan, D. J. (2002). Relationship between crown placement and the survival of endodontically treated teeth. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *87*(3), 256–263. doi:10.1067/mpr.2002.122014

Bhuva, B., Giovarruscio, M., Rahim, N., Bitter, K., & Mannocci, F. (2021). The restoration of root filled teeth: A review of the clinical literature. *International Endodontic Journal*, *54*(4), 509–535. doi:10.1111/iej.13438

Duncan, H. F., Kirkevang, L.-L., Peters, O. A., El-Karim, I., Krastl, G., Del Fabbro, M., . . . Kebschull, M. (2023). Treatment of pulpal and apical disease: The European Society of Endodontology (ESE) S3-level clinical practice guideline. *International Endodontic Journal*, *56*(Suppl. 3), 238–295. doi:10.1111/iej.13974

European Society of Endodontology. (2021). European Society of Endodontology position statement: The restoration of root filled teeth. *International Endodontic Journal*, *54*(11), 1974–1981. doi:10.1111/iej.13607

Ferrari Cagidiaco, E., Verniani, G., Pontoriero, D. I. K., Saracutu, O. I., Manfredini, D., & Ferrari, M. (2025). Posterior partial crowns out of lithium disilicate with or without posts: A randomized controlled study at 9 years follow up. *Journal of Dentistry*, *161*, 106005. doi:10.1016/j.jdent.2025.106005

Fouda, H., Hassanein, O. E., Saber, S., Haridy, M. F., El Baz, M., Ahmed, H. S., & Abuelezz, A. (2024). Two-year clinical performance of indirect resin composite restorations in endodontically treated teeth with different cavity preparation designs: A randomized clinical trial. *BMC Oral Health*, *24*, 1009. doi:10.1186/s12903-024-04725-5

Gillen, B. M., Looney, S. W., Gu, L.-S., Loushine, B. A., Weller, R. N., Loushine, R. J., . . . Tay, F. R. (2011). Impact of the quality of coronal restoration versus the quality of root canal fillings on success of root canal treatment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Endodontics*, *37*(7), 895–902. doi:10.1016/j.joen.2011.04.002

Lane, J., Sadeghzadeh-Araghi, A., Jackson, G., & Bonsor, S. (2024). Survival and success rates of endodontically treated teeth restored with full veneer crowns or full cuspal coverage onlays: A systematic review. *European Journal of*

Prosthodontics and Restorative Dentistry, *32*(1), 45–55. doi:10.1922/EJPRD_2547Lane11

Mannocci, F., Bertelli, E., Sherriff, M., Watson, T. F., & Pitt Ford, T. R. (2002). Three-year clinical comparison of survival of endodontically treated teeth restored with either full cast coverage or with direct composite restoration. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *88*(3), 297–301. doi:10.1067/mpr.2002.128492

Mannocci, F., Bitter, K., Sauro, S., Ferrari, P., Austin, R., & Bhuva, B. (2022). Present status and future directions: The restoration of root filled teeth. *International Endodontic Journal*, *55*(Suppl. 4), 1059–1084. doi:10.1111/iej.13796

Naumann, M., Schmitter, M., Frankenberger, R., & Krastl, G. (2018). "Ferrule comes first. Post is second!" Fake news and alternative facts? A systematic review. *Journal of Endodontics*, *44*(2), 212–219. doi:10.1016/j.joen.2017.09.020

Ng, Y.-L., Mann, V., & Gulabivala, K. (2011). A prospective study of the factors affecting outcomes of non-surgical root canal treatment: Part 2: Tooth survival. *International Endodontic Journal*, *44*(7), 610–625. doi:10.1111/j.1365-2591.2011.01873.x

Pratt, I., Aminoshariae, A., Montagnese, T. A., Williams, K. A., Khalighinejad, N., & Mickel, A. (2016). Eight-year retrospective study of the critical time lapse between root canal completion and crown placement: Its influence on the survival of endodontically treated teeth. *Journal of Endodontics*, *42*(11), 1598–1603. doi:10.1016/j.joen.2016.08.006

Ray, H. A., & Trope, M. (1995). Periapical status of endodontically treated teeth in relation to the technical quality of the root filling and the coronal restoration. *International Endodontic Journal*, *28*(1), 12–18. doi:10.1111/j.1365-2591.1995.tb00150.x

Reeh, E. S., Messer, H. H., & Douglas, W. H. (1989). Reduction in tooth stiffness as a result of endodontic and restorative procedures. *Journal of Endodontics*, *15*(11), 512–516. doi:10.1016/S0099-2399(89)80191-8

Skupien, J. A., Luz, M. S., & Pereira-Cenci, T. (2016). Ferrule effect: A meta-analysis. *JDR Clinical & Translational Research*, *1*(1), 31–39. doi:10.1177/2380084416636606