

SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMALARINDA GÜNCEL METODOLOJİK YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR
DOÇ. DR. BÜLENT IŞIK

Sağlık Bilimleri Araştırmalarında Güncel Metodolojik Yaklaşımlar

Editör

Doç. Dr. Bülent Işık

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Doç. Dr. Bülent Işık

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Mart, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-8513-50-9

©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.....	13
Biyobelirteç Çalışmalarında Preanalitik Standardizasyon ve Analitik Doğrulama: Fit-For-Purpose Yaklaşımı	
Mehmet Kara	
BÖLÜM 2.....	31
Diyabet Özyönetiminde Temel Zorluklar, Komplikasyonlar ve Teknolojik Çözümler	
Sevgi Gezer Akyol	
BÖLÜM 3.....	45
Gastroenteritlerde Ne Zaman Ampirik Antibiyotik Verelim?	
Şimşek Çelik & Pelin Çelik	
BÖLÜM 4.....	55
Kedilerde Diabetes Mellitus	
Yalçın AYDIN	
BÖLÜM 5.....	69
Yara Bakımında Yenilikçi Cihazlar ve Tedaviler	
Sevgi Gezer Akyol	
BÖLÜM 6.....	83
Endüstri 4.0 Teknolojilerinin İş Sağlığı ve Güvenliği Süreçlerine Entegrasyonu: Scopus Tabanlı Sistemik Derleme ve Kanıt Haritalama	
Yakup Tarcan	
BÖLÜM 7.....	105
Temporomandibular Eklem Dislokasyonunda Güncel Tedavi Seçenekleri	
Rutkay Fırat Bulut & Bilal Bahar	
BÖLÜM 8.....	125
Diş Hekimliğinde Görülen Klinik Acil Durumlar	
Fariz Selimli & Meryem Taş Reyhanoğlu & Mustafa Salih Gürbüz	
BÖLÜM 9.....	137
Odontojenik Miksoma	
Ercan Avcı & Bilal Bahar	

BÖLÜM 10	146
Fiziksel Kısıtlama: Klinik Uygulamalar ve Güncel Yaklaşımlar Şerife Kelle Dikbaş	
BÖLÜM 11	157
Böbrek Nakli ve Moleküler Temelleri Murat Kızılkaya & Eda Balkan	
BÖLÜM 12	169
Karotis Web Epidemiyolojisi, Histolojisi, Etiyolojisi, Tanı ve Tedavi Yöntemleri Ekin Öykü Baylam Yirmibeş	
BÖLÜM 13	185
Kanal Tedavili Dişlerin Restorasyonu: Güncel Prensipler ve Klinik Yaklaşımlar Eray Ceylanoğlu & Gökhan Karadağ & Dilek Hançerlioğulları	
BÖLÜM 14	195
Diş Hekimliğinde Kullanılan Fiberler: Materyal Özellikleri ve Klinik Uygulamalar Eray Ceylanoğlu & Gökhan Karadağ & Dilek Hançerlioğulları	
BÖLÜM 15	205
Otolog Trombosit Konsantreleri ve Oral Cerrahide Kullanımları Merve Yalçın & Vildan Bostancı	
BÖLÜM 16	217
Ultra İşlenmiş Gıdaların Mikrobiyota Üzerine Etkisi Ümmehan Gültekin & Ebru Bayrak	
BÖLÜM 17	249
C Şekilli Kök Kanallarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları Hande Kurşun	
BÖLÜM 18	262
Endodonti-Maksiller Sinüs İlişkisi: Odontojenik Maksiller Sinüzit Olgularının Teşhisi, Tedavisi ve İatrojenik Riskler Elifnur Atabay	

BÖLÜM 19.....	283
Maksillofasiyal Bölgede Yumuşak Doku Kalsifikasyonları Fariz Selimli Salimov & Muhammed Said Altun & Derviş Emre Topuz	
BÖLÜM 20.....	305
Apikal Rezeksiyon ve Kullanılan Dolgu Materyalleri Fariz Selimli Salimov & Muhammed Said Altun & Mustafa Fethi Besnili	
BÖLÜM 21.....	329
Osteoporozda Kemik Mikro-Mimarisi ve Çene Cerrahisinde Klinik Yansımaları Fariz Selimli Salimov & Muhammed Said Altun & Sittiye Bayar	
BÖLÜM 22.....	353
Oroantral İlişki ve Oroantral Fistül Fariz Selimli Salimov & Ahmet Can Haskan & Çağdaş Arslan	
BÖLÜM 23.....	369
Diş Hekimliğinde Lokal Anestezikler ve Komplikasyonları Fariz Selimli Salimov & Meryem Taş Reyhanoğlu & Kübra Nazlı Taşkır	
BÖLÜM 24.....	383
İleri Maxiller Atrofide Zigomatik İmplantlar Mahmut Öztürk & Fariz Selimli Salimov & Ahmetcan Haskan	
BÖLÜM 25.....	395
Temporomandibular Eklem Görüntülemesinde Güncel Yaklaşımlar ve Yapay Zekâ Büşra Gül Yılmaz & Nihal Yetimoğlu	
BÖLÜM 26.....	411
Derin Öğrenme Tabanlı Karaciğer Segmentasyonu ile Hacim Ölçümü: RVX Liver Modülü Berna Doğan	
BÖLÜM 27.....	427
Çocuk Hastalarda Konjenital Diş Eksikliğinin Etiyolojisi ve Tedavi Yöntemleri Enes Bardakçı & Tuba Doğan	

BÖLÜM 28	445
Çocuk Diş Hekimliğinde Minimal İnvaziv Tedavi Yaklaşımları Enes Bardakçı & Mehmet Ali Arslanparçası	
BÖLÜM 29	459
İmmatür Daimi Dişlerde Endodontik Yönetim: Apeksifikasyon, Apeksogenez ve Rejeneratif Yaklaşımlar Merve Mutlu	
BÖLÜM 30	481
Biyomateryallerde Güncel Yaklaşımlar: PAEK Ailesinin Evrimi ve PEEK'ten PEKK'e Geçiş Sedef Kurt Çıralık & Gizem Yılmaz	
BÖLÜM 31	495
Cerrahi Sütur Teknikleri ve Materyalleri Fariz Selimli & Meryem Taş Reyhanoğlu & Uzay Utku Yalman	
BÖLÜM 32	505
Obstrüktif Olmayan Koroner Arter Hastalığında Anjina (ANOCA) Eminhan Uyan & Nesrin Gökben Beceren	
BÖLÜM 33	517
Akut Koroner Sendromlarda Yeni Tanımlar: MINOCA Gülsüm İn & Hamit Hakan Armağan	
BÖLÜM 34	535
Acil Serviste Lökopeni ve Nötropenik Ateş İsa Gökhan Yalçın & Furkan Çağrı Oğuzlar	
BÖLÜM 35	
Kan Ürünleri, Acil Serviste Kullanımları ve Komplikasyonlar Rabia Öz & Nesrin Gökben Beceren	
BÖLÜM 36	555
Acil Servislerde Enflamatuvar Belirteçlerin Kullanımı Ayşenur Özsoy & Önder Tomruk	
BÖLÜM 37	565
Obstrüksiyon Olmayan Koroner Arterlerde İskemi (INOCA) Alperen Koçak & Önder Tomruk	

BÖLÜM 38.....	575
Kraniyofasiyal Deformite Yaratan Sendromlar	
Semanur Karakaya Demir & Ahmet Can Haskan & Fariz Selimli Salimov	
BÖLÜM 39.....	595
Peri-İmplant Hastalıkları: Tanı, Risk Faktörleri ve Güncel Klinik Tedavi Yaklaşımları	
Ali Buğra Yanık	
BÖLÜM 40.....	613
Otomatik Beyin Segmentasyonu: volBrain Web Tabanlı Analiz Sistemi	
Berna Doğan	
BÖLÜM 41.....	627
Koroner Bypass Cerrahisinde Uygulanan Safenektominin Komplikasyonları	
Meral Ekim & Hasan Ekim	
BÖLÜM 42.....	639
Atriyal Fibrilyasyonun Beslenme ve Yaşam Tarzıyla İlişkisi	
Meral Ekim & Hasan Ekim	
BÖLÜM 43.....	651
Oral Bakteriyofajlar ve Diş Çürüğü: Ekolojik Etkileşimler, Patojenik Modülasyon ve Terapötik Perspektifler	
Aslı Silkü Oflioğlu & Hülya Erten Can	
BÖLÜM 44.....	673
Mikrobiyal Disbiyoz, Titanyum Salınımı ve Peri-İmplantitis	
Aysan Lektemür Alpan	
BÖLÜM 45.....	687
Oral ve Maksillofasiyal Bölge Doku Rejenerasyonunda Eksozomların Rolü	
Adalet Çelebi & Şevval Başaran & Ayşe Özcan Küçük & Fethi Atıl	
BÖLÜM 46.....	699
Başparmak Duyusunun Fonksiyonel ve Klinik Anatomisi	
Eda Görgün & Buket Şura Yardımcı	

BÖLÜM 47	711
İnsanlarda MecC Taşıyan Methisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> : Klinik Etkileri ve Risk Faktörleri Ömer Akgül	
BÖLÜM 48	733
Deneysel Obezite Çalışmalarında Kullanılan Davranış Testleri Gülebe Karaduman Aykın	
BÖLÜM 49	751
Obezite Tedavisinde GLP-1RA'ların Etkinliğini Değerlendiren Çalışmaların Metodolojik Analizi Gülebe Karaduman Aykın	
BÖLÜM 50	767
Endodontik Mikrocerrahide Güncel Apikal Rezeksiyon Yaklaşımları Hazal Faiz Arslanparçası	
BÖLÜM 51	779
Konvansiyonel ve Minimal İnvaziv Endodontik Giriş Kaviteleeri: Kırılma Direnci Üzerine Etkile Ecem Erden Bozdağ	
BÖLÜM 52	793
Atlarda Paraziter Zoonozlar: One Health Yaklaşımı Sümeyye Aygün	
BÖLÜM 53	809
Acil Serviste Nekrotizan Pankreatit Yönetimi Emine Yağmur Dede & Hamit Hakan Armağan	
BÖLÜM 54	821
Termal Yanıklar ve Acil Serviste Yönetimi Esmâ Arslan	
BÖLÜM 55	839
Gebelikte Beden Algısı Memnuniyetsizliğinin Yönetiminde Mindfulness Temelli Bakım, Ebelik ve Hemşirelik Yaklaşımı Mahizer Elif Aras & Yeter Çuvadar Baş	

BÖLÜM 56.....	853
Yardımcı Üreme Teknikleri Gebeliklerinde Psikososyal Uyum ve Anne-Fetüs Bağlanması	
İkbal Nur Ergin & Yeter Çuvadar Baş	
BÖLÜM 57.....	865
Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde İmmünoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme	
Abdullah Enes Ataş & Hasan Eryeşil	
BÖLÜM 58.....	879
Süt ve Daimî Dişler Arası Farklılıklar	
Ayşe Ay & Ebru Hazar Bodrumlu & Melek Belevcikli	
BÖLÜM 59.....	891
İnsanlarda Mecc Taşıyan Methisilin Dirençli Staphylococcus aureus: Klinik Etkileri ve Risk Faktörleri	
Ömer Akgül	
BÖLÜM 60.....	913
Bruselloz	
Adem Köse	
BÖLÜM 61.....	925
Pediyatri Hemşirelerinin Psikolojik Dayanıklılığını Arttırma Stratejileri ve Önerileri	926
Cumhur Demiralp & Çiğdem Müge Haylı & Dilek Demir Kösem & Mehmet Zeki Avcı	
BÖLÜM 62.....	933
Miyokard İnfarktüsü Sonrası İmmünomodülatör Tedaviler: Mekanistik Rasyonel, Klinik Kanıt ve Çalışma Tasarımında Metodolojik Yaklaşımlar	
Yasemin Ekinci	
BÖLÜM 63.....	949
Sepsis ve Septik Şok: Güncel Tanımlar, Karmaşık Patofizyoloji, Acil Servis Skorumları ve Kanıta Dayalı Tedavi Yaklaşımları	
Murat Tuğra Kösa & Mustafa Önder Gönen	

BÖLÜM 64	961
Diyabette Hastalığa Uyum ve Hemşireli Derya Atik & Esra Keşer	
BÖLÜM 65	975
Beslenme Stratejileri ve Dental Çürük Gizem Yağız & Hülya Erten	
BÖLÜM 66	995
Travmatize Açık Apeksli İmmatür Daimi Dişlerde Rejeneratif Endodontik Tedavi: Kanıtlar ve Klinik Yaklaşım Rana Bilici Köse & Sinem Sönmez Aydın	
BÖLÜM 67	1015
Acil Servislerde Hasta Mahremiyetini Etkileyen Mekânsal Faktörler Berfin Timur Aydın & Fatma Ceyda Güney Yüksel	
BÖLÜM 68	1035
Aterosklerozda Güncel Farmakolojik Yaklaşımlar Yasemin Ekinci	
BÖLÜM 69	1051
Vital Pulpa Tedavilerinde Güncel Yaklaşımlar ve Materyal Seçimi Sinem Sönmez Aydın & Rana Bilici Köse	
BÖLÜM 70	1071
Endodontik Cerrahide Otolog Dentin Grefti: Biyolojik Temeller ve Klinik Uygulamalar Hazal Faiz Arslanparçası	
BÖLÜM 71	1079
Periodontal Hastalıklar ve Obezite: Sistemik Etkileşimler, Moleküler Mekanizmalar ve Klinik Yaklaşımlar Kerem Karslı & Didem Özkal Eminoğlu	
BÖLÜM 72	1089
D Vitamini Eksikliği ve Depresyon Arasındaki İlişki Hakan Şen	

BÖLÜM 73.....1101

Sağlık Çalışanlarında Sessiz İstifa: Hemşirelik Odağında Nedenler, Sonuçlar ve Önleyici Yaklaşımlar

Fethiye Sibel Akbey & Hatice Yıldız & Pelin Karataş

BÖLÜM 74.....1123

Tıbbi Biyokimya Araştırmalarında 'Bench-to-Bedside' Yaklaşımı: Hücre Kültüründen Moleküler Analizlere Metodolojik Entegrasyon

Hasan Ulusal



BÖLÜM 1

Biyobelirteç Çalışmalarında Preanalitik Standardizasyon ve Analitik Doğrulama: Fit-For-Purpose Yaklaşımı

Mehmet Kara¹

1. Giriş

Biyobelirteçler; bir biyolojik sürecin, patolojik durumun ya da tedaviye yanıtın objektif olarak ölçülebilen göstergeleridir. Klinik laboratuvarın güçlü yönü, bu göstergeleri standardize edilebilir süreçler ve metrolojik temeller üzerinden ölçülebilir kılmaktır. Ancak biyobelirteç literatüründe “bulgu var ama taşınamıyor” olarak özetlenebilecek yaygın bir sorun bulunmaktadır: keşif (discovery) aşamasında istatistiksel olarak anlamlı görünen bir ilişki veya sinyal, bağımsız doğrulama kohortlarında tekrarlanamayabilir ya da rutin klinik koşullarda aynı performansı göstermeyerek klinik karar süreçlerine entegre edilemez. Bu durum çoğu zaman biyolojik gereğinin zayıflığından değil; heterojen popülasyon, yetersiz çalışma tasarımı, preanalitik değişkenlik ve analitik performansın eksik doğrulanması gibi metodolojik kırılganlıklardan kaynaklanır. Preanalitik faz değişkenliği (hasta hazırlığı, örnekleme, taşıma, işleme, depolama) ve analitik performansın eksik doğrulanması, çoğu zaman gerçek biyolojik sinyali maskeleyen toplam değişkenliğin en büyük bileşenleridir (Lippi et al., 2019; Sciacovelli et al., 2019; Simundic & Lippi, 2012)..

Bu bölüm iki hedefe odaklanır: (i) biyobelirteç çalışmalarında preanalitik fazı standardize ederek ölçüm öncesi belirsizliği azaltmak, (ii) analitik doğrulama/validasyon adımlarını kullanım bağlamı (Context of Use, CoU) gereksinimlerine göre planlayıp raporlayarak sonuçların tekrarlanabilirliğini ve klinik yorumlanabilirliğini artırmak. Bu çerçevede EFLM venöz kan alma önerileri (Simundic et al., 2018) ve stabilite çalışmaları için CRESS kontrol listesi (Cornes et al., 2020) gibi preanalitik kılavuzlar; ISO 15189:2022 (kalite ve yeterlilik) ve ISO 17511:2020 (izlenebilirlik) standartları; ayrıca ICH M10 (ICH, 2022) ve FDA biyoanalitik doğrulama rehberleri (FDA, 2018, 2022) pratik bir bütünlük içinde ele alınacaktır.

2. Biyobelirteç yaşam döngüsü, Context of Use (CoU) ve fit-for-purpose yaklaşımı

Metodolojik sağlamlığın başlangıç noktası, biyobelirtecine ne için kullanılacağına açık tanımıdır. Bu tanım; ‘Context of Use (CoU)’ veya ‘intended use’ olarak adlandırılır ve biyobelirtecine ölçüm gereksinimlerini belirleyen üst-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-4287-5433

şemsiye işlevi görür. BEST kaynağı, biyobelirteçlerin tanım ve sınıflamasında ortak bir dil oluşturarak araştırma, regülasyon ve klinik uygulama arasında köprü kurmayı amaçlar (F.-N. B. W. Group, 2016). Fit-for-purpose yaklaşımı, doğrulama/validasyonun tek tip bir ‘checklist’ değil; CoU’ya göre şekillenen, hedef performans ölçütleriyle yönetilen bir süreç olduğunu vurgular (FDA, 2018, 2022; F.-N. B. W. Group, 2016).

2.1. CoU’nun bileşenleri

CoU yazımı pratikte şu sorulara yanıt verir: (i) Measurand nedir—hangi molekül/izofom/fragment ölçülüyor? (ii) Hangi matrikste ve hangi popülasyonda? (iii) Karar kuralı nedir—cut-off, trend, yüzde değişim, referans aralığı, RCV? (iv) Sonucun klinik etkisi nedir—riskli karar mı, tarama mı, izlem mi? (v) Kabul edilebilir toplam hata veya belirsizlik hedefi nedir? (vi) Örnekleme/taşıma/saklama gerçekliği nedir—saha koşulları, biyobanka, çok merkezlilik?

Bu tanım net değilse, validasyon kapsamı da ‘ya fazla maliyetli’ ya da ‘yetersiz’ olabilir. Örneğin; bir biyobelirteç yalnızca araştırma amaçlı trend analizi için kullanılacaksa geniş ölçüm aralığı ve çok sıkı bias hedefleri gerekmez; fakat klinik cut-off ile karar verilecekse LoQ, bias ve izlenebilirlik gereksinimleri kritik hale gelir (F.-N. B. W. Group, 2016; ISO17511:2020, 2020).

3. Çalışma tasarımı: örnekleme, yanlılık kaynakları ve raporlama çerçevesi

Biyobelirteç çalışmalarında metodoloji iki temel düzlemde ele alınmalıdır: (i) klinik/epidemiolojik tasarım (hedef popülasyonun tanımlanması, örneklem seçimi, karşılaştırma grubunun kurulması, karıştırıcı değişkenlerin yönetimi ve olası yanlılık kaynaklarının kontrolü) ve (ii) ölçüm tasarımı (preanalitik süreçlerin standardizasyonu ve analitik performansın doğrulanmasıyla başlayan ölçüm zinciri). Bu iki düzlemde herhangi birindeki zayıflık, biyobelirtecin gerçek biyolojik sinyalini “ölçüm gürültüsü” veya “tasarım yanlılığı” altında görünmez kılabilir; daha da önemlisi, biyobelirteç performansının olduğundan daha yüksek ya da daha düşük raporlanmasına neden olabilir. Örneğin heterojen bir popülasyonda klinik fenotip yeterince net tanımlanmadığında veya vaka-kontrol seçimi uygun yapılmadığında, biyobelirteç düzeyleri hastalığı değil seçim mekanizmasını yansıtabilir. Benzer şekilde yaş, cinsiyet, komorbidite, ilaç kullanımı, inflamasyon durumu ve böbrek/karaciğer fonksiyonları gibi karıştırıcılar ölçümden bağımsız olarak biyobelirteç düzeylerini etkileyebileceğinden, bu değişkenlerin çalışma tasarımında önceden tanımlanması ve analiz planında açıkça yönetilmesi gerekir.

Ölçüm tasarımı tarafında ise, biyobelirteç sonuçlarının güvenilirliğini belirleyen “kritik yol” çoğu zaman preanalitik fazdan başlar. Hasta hazırlığı

(açlık, egzersiz, postür), örnek alma tekniği (turnike süresi, tüp tipi), taşıma ve bekleme süreleri, santrifüj parametreleri, alikotlama ve depolama koşulları gibi faktörler kontrol edilmediğinde, biyobelirteçte gözlenen değişimin klinik süreçten mi yoksa örnek işleme farkından mı kaynaklandığını ayırt etmek güçleşir. Analitik düzlemde de doğruluk, kesinlik, ölçüm aralığı, saptama/ölçüm sınırları ve interferanslara duyarlılık gibi performans parametreleri belgelendirilmeden üretilen veriler, farklı merkezlerde tekrarlanabilirlik ve karşılaştırılabilirlik açısından zayıf kalır. Bu nedenle biyobelirteç çalışmalarında “tasarım” yalnızca örneklem büyüklüğü hesabı ve istatistiksel analiz planıyla sınırlı görülmemeli; raporlama çerçevesi (çalışma tipine uygun standartlar) başlangıç aşamasından itibaren planlanmalıdır. Tanısal doğruluk çalışmaları, prognostik/prediktif modelleme çalışmaları ve gözlemsel tasarımlar için raporlama standartlarının erken dönemde dikkate alınması hem yöntemin şeffaflığını artırır hem de çalışmanın bağımsız doğrulanabilirliğini güçlendirir.

3.1. Yanlılık (bias) kaynakları

Örneklem seçimi (spectrum bias), referans standardın belirsizliği, körlük eksikliği, çoklu karşılaştırmalar, batch etkisi ve merkezler arası heterojenlik; biyobelirteç performansını sistematik olarak saptırabilir. Tanısal doğruluk çalışmalarında STARD 2015 (Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies) raporlama çerçevesi, temel tasarım ve raporlama unsurlarını standardize eder (Bossuyt et al., 2015; Cohen et al., 2016). Sistematik derlemelerde QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2), tanısal doğruluk çalışmalarının yanlılık ve uygulanabilirliğini değerlendirmek için kullanılır (Whiting et al., 2011). Prediktif modeller (biyobelirteç paneli/klinik skor/makine öğrenmesi (machine learning, ML)) için TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis) ve risk-of-bias değerlendirmesi için PROBAST (Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool) çerçeveleri önerilir (Collins, Reitsma, Altman, & Moons, 2015; Wolff et al., 2019).

3.2. Örneklem ve batch etkisinin yönetimi

Biyobelirteç ölçümleri çoğu zaman ‘batch’ halinde yapılır; bu da kalibrasyon, reaktif lotu, cihaz bakımı ve operatör değişimiyle etkileşerek sistematik farklar doğurabilir. Çok merkezli çalışmalarda örnek işleme süreleri ve depolama koşulları heterojenliği daha da artırır. Bu nedenle: randomizasyon (örneklerin plaka/çalışma günü dağıtımı), körlük, kalibratör ve kontrol materyallerinin izlenebilirliği ve preanalitik kodlama [Standard Preanalytical Code (SPREC)] gibi iyi planlanmalıdır (Betsou et al., 2018; ISO17511:2020, 2020).

4. Preanalitik faz standardizasyonu

Preanalitik faz; analiz öncesi tüm adımları kapsar ve klinik laboratuvar hatalarının önemli bir kısmı bu fazda oluşur. Bu nedenle preanalitik fazı ‘kontrol

edilebilir süreç' haline getirmek, biyobelirteç çalışmalarında toplam belirsizliği azaltmanın en etkili yoludur (Lippi et al., 2019; Simundic & Lippi, 2012). Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (EFLM) ve Latin Amerika Klinik Biyokimya Konfederasyonu'nun (Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica, COLABIOCLI) ortak venöz kan alma önerisi, hasta iletişiminden post-sampling işlemlere kadar standardize bir yol haritası sunar (Simundic et al., 2018).

4.1. Preanalitik haritalama: süreç akışı ve kritik kontrol noktaları

İlk adım, 'numune yolculuğu'nu haritalamaktır: hasta hazırlığı → örnekleme → etiketleme → taşıma → kabul → santrifüj/ayırma → alikotlama → depolama → çözündürme/analize hazırlık. Her basamakta (i) değişkenlik kaynağı, (ii) kontrol yöntemi, (iii) kayıt alanı tanımlanmalıdır. Aşağıdaki tablo, biyobelirteç çalışmaları için pratik bir kayıt şablonu örneği sunar.

Basamak	Kritik değişken	Önerilen standart	Kayıt/metadeta
Hasta hazırlığı	Açlık, egzersiz, postür, ilaç	CoU'ya uygun standardizasyon	Saat, açlık süresi, ilaç/ek bilgi
Örnekleme	Turnike süresi, iğne/tüp, sıralama	EFLM önerisine uyum	Turnike süresi, tüp tipi, lot no
Etiketleme	Kimlik doğrulama, barkod	Çift kimlik doğrulama	ID, zaman damgası, personel
Taşıma	Süre, sıcaklık, titreşim	Soğuk zincir/limit süre	Süre, sıcaklık kaydı
İşleme	Santrifüj hız/süre, gecikme	SOP + tolerans aralığı	Rcf, süre, gecikme
Aliquot/Depolama	Dondur-çöz, kap türü	Aliquot + -80°C / LN	Isı, döngü sayısı

4.2. Hasta hazırlığı

Biyobelirteç düzeyleri yalnızca hastalığın biyolojisini değil, aynı zamanda biyolojik ritimleri ve hasta hazırlığına ilişkin değişkenleri de yansıtabilir. Bu nedenle preanalitik fazda "hasta hazırlığı", çoğu zaman analitik performans kadar belirleyici bir kritik kontrol noktasıdır. Özellikle sirkadiyen ritim; kortizol ve çeşitli steroidler gibi endokrin biyobelirteçlerde günün saatine bağlı anlamlı dalgalanmalara yol açarak örnek alım saatini klinik yorumun ayrılmaz bir parçası hâline getirir; benzer şekilde bazı kardiyak biyobelirteçlerde dahi ölçümlerde diüurnal değişkenlik bildirilmiştir (Fournier et al., 2017; Klinkenberg et al., 2014; Parikh et al., 2018) (Stolze et al., 2015). Bu biyolojik değişkenliğe beslenme durumu eklendiğinde, özellikle glukoz ve lipit metabolizmasını yansıtan testlerde açlık/açlık dışı durumun sonuçları anlamlı ölçüde etkileyebileceği; dolayısıyla örneklemenin "açlık süreleri" açısından standardize edilmesi veya açlık dışı örnekleme yapılacaksa bunun önceden tanımlanması ve raporlanması gerektiği vurgulanmaktadır (Nordestgaard et al., 2016). Bunun yanında egzersiz, kas hasarı

belirteçleri, inflamatuvar belirteçler ve bazı kardiyak biyobelirteçlerde geçici yükselmeler oluşturabildiğinden, örnekleme öncesi fiziksel aktivitenin türü/süresi/şiddeti sorgulanmalı ve protokolda açık bir kısıtlama olarak yer almalıdır (Sanchis-Gomar & Lippi, 2014).

Preanalitik değişkenler içinde çoğu zaman “küçük detay” gibi görünen postür değişikliği ve venöz staz (turnike uygulaması) ise hem plazma hacmi hem de konsantrasyon etkisi üzerinden çok sayıda analitte yalancı sapmalara neden olabilen, literatürde iyi tanımlanmış yanlışlık kaynaklarıdır. Örneğin ayakta–oturur–yatar pozisyon geçişleriyle ilişkili postüral değişimler klinik kimya testlerinde anlamlı bias oluşturabilmekte; turnikenin uzun tutulmasıyla gelişen venöz staz ise özellikle protein bağlı veya hücre/plazma dağılımına duyarlı parametrelerde sonuçları klinik karar eşiğine yakın örneklerde yanlış sınıflandırabilecek düzeyde etkileyebilmektedir (Lippi et al., 2015; Lippi, Salvagno, Montagnana, Brocco, & Guidi, 2005). Bu çerçevede Context of Use (CoU), “hasta hazırlığında hangi değişkenler mutlak standardize edilecek?” sorusunun yanıtını belirleyen üst şemsiye olarak görülmelidir: hedef biyobelirteç, karar kuralı (cut-off / değişim eşiği) ve kullanım amacı tanımlandığında, protokole “hasta hazırlığı standardı” (örnek alım saati, açlık süresi, egzersiz kısıtı, postür/istirahat süresi, turnike süresi vb.) somut maddeler hâlinde yazılmalı; kaçınılmaz sapmalar ise sistematik biçimde kayıt altına alınarak sonuçların yorumuna entegre edilmelidir (Simundic et al., 2018).

4.3. Örnek alma: venöz kan, idrar ve diğer matrisler

Venöz kan alma; turnike süresi, tüp tipi (serum/plazma—antikoagülan), tüplerin doldurma seviyesi ve karıştırma gibi faktörlere duyarlıdır. EFLM venöz kan alma önerisi; pre-sampling iletişim, standardize örnekleme tekniği ve post-sampling işlemler için ayrıntılı adımlar tanımlar (Simundic et al., 2018). İdrar örneklerinde ise toplanma zamanı (spot/24saatlik), koruyucu kullanımı, pH ve depolama koşulları kritiktir. Doku/biopsi biyobelirteçlerinde iskemi süresi ve dondurma yöntemi (snap-freeze vs fixasyon) çoğu zaman ölçümden daha belirleyici olabilir; bu nedenle biyobanka standardı ile uyum şarttır (Betsou et al., 2018; ISO20387:2018, 2018).

4.4. Taşıma ve kabul

Taşıma süresi ve sıcaklığı birçok analiz için stabiliteyi belirler. Çok merkezli çalışmalarda, taşıma koşulları heterojenliği biyobelirteç varyasyonunun en büyük kaynağı olabilir. Saha koşulları zor ise; ‘taşıma penceresi’ (ör. en fazla X saat, 2–8°C) CoU’ya göre belirlenmeli; sapmalar izlenmeli ve preanalitik kalite göstergeleriyle raporlanmalıdır (Sciacovelli et al., 2019).

4.5. İşleme: santrifüj, ayrıştırma ve hemoliz

Santrifüj parametreleri (RCF (göreceli santrifüj kuvveti; relative centrifugal force), süre, sıcaklık), pıhtılaşma süresi (serum), plazmada trombosit

kontaminasyonu ve gecikmeler; protein, metabolit ve hücrel kaynaklı biyobelirteçleri etkileyebilir. Hemoliz/lipemi/ikter (HIL (hemoliz-ikter-lipemi; hemolysis-icterus-lipemia)) interferansının biyobelirteç ölçümlerine etkisi sistematik olarak değerlendirilmelidir; klinik kimyada interferans çalışmaları için CLSI EP07 gibi rehberler referans alınabilir (CLSI, 2018b; Cornes et al., 2020).

4.6. Depolama: sıcaklık, alikotlama ve dondur-çöz

Depolama stratejisinde temel amaç ‘dondur-çöz döngülerini azaltmak’ ve ‘aliquot’ kullanmaktır. Stabilitesi sınırlı analitler için -80°C veya sıvı azot (liquid nitrogen, LN) buhar fazı tercih edilir; ancak depolama sıcaklığının standardizasyonu kadar, çözündürme protokolünün (oda sıcaklığı/buz üzerinde, vortex süresi, yeniden santrifüj) standardizasyonu da önemlidir. Bu bilgilerin raporlanması için BRISQ (Biospecimen Reporting for Improved Study Quality) gibi raporlama çerçeveleri önerilir (Moore et al., 2011).

4.7. Preanalitik kalite göstergeleri ve sürekli iyileştirme

Preanalitik kalite göstergeleri (QI (kalite göstergesi; quality indicator)'lar (kalite göstergeleri; quality indicators)), hata oranlarını izlemek ve süreç iyileştirmeyi kanıta dayalı hale getirmek için kullanılır. IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) / EFLM laboratuvar hataları ve hasta güvenliği girişimi kapsamında QI (kalite göstergesi; quality indicator)'lar (kalite göstergeleri; quality indicators)ın harmonizasyonu; preanalitik fazın ‘ölçülebilir’ ve ‘yönetilebilir’ olmasını sağlar (Sciacovelli et al., 2019). Araştırma projelerinde, QI (kalite göstergesi; quality indicator)'lar (kalite göstergeleri; quality indicators) minimum düzeyde; uygun örnek reddi oranı, hemoliz indeksi dağılımı, taşıma süresi uygunluk oranı ve dondur-çöz döngü sayısı gibi metrikleri içermelidir.

5. Numune stabilitesi: tasarım ve raporlama (CRESS)

Stabilite, biyobelirteç sonuçlarının güvenilirliği için kritik bir bileşendir. Stabilite kanıtı olmadan ölçülen değerler, analitik doğruluk yüksek olsa dahi biyolojik gerçeği yansıtmayabilir. EFLM'nin Preanalitik Faz Çalışma Grubu (Working Group on Preanalytical Phase, WG-PRE) tarafından geliştirilen CRESS (Checklist for Reporting Stability Studies) kontrol listesi; stabilite çalışmalarının tasarım ve raporlanmasında minimum bilgi setini standardize eder ve şeffaflığı artırır (Cornes et al., 2020).

5.1. Stabilite türleri

Stabilite genel olarak şu bileşenlerde değerlendirilir: (i) kısa süre/bench-top stabilitesi, (ii) taşıma stabilitesi, (iii) freeze–thaw stabilitesi, (iv) uzun dönem stabilite, (v) işlenmiş örnek stabilitesi (ör. ekstraksiyon sonrası), (vi) stok/çalışma çözelti stabilitesi (özellikle LC-MS veya kit hazırlıkları). Regülasyon odaklı

biyoanalitik doğrulama kılavuzları da bu sınıflamayı benimser (FDA, 2018; I. E. W. Group, 2022).

Stabilite testi	Amaç	Örnek tasarımı	Tipik kabul yaklaşımı
Bench-top	İşlem gecikmesi etkisi	LQC + HQC / gerçek örnek	Yüzde değişim veya bias sınırı
Taşıma	Saha→lab koşulları	Sıcaklık/süre senaryoları	Önceden tanımlı tolerans
Freeze–thaw	Döngü sayısı etkisi	≥3 döngü senaryosu	Ortalama sapma limiti
Uzun dönem	Biyobanka/seriler	Planlanan süre boyunca	Stabilite eğrisi + limit
İşlenmiş örnek	Ölçüm hazırlığı etkisi	İşlem sonrası bekleme	Sinyal/yanıt stabilitesi

5.2. CRESS ile raporlama: minimum bilgi seti

CRESS; örnek kaynağı ve matriks tanımı, saklama koşulları, stabilite senaryoları, ölçüm yöntemi, istatistiksel yaklaşım ve kabul kriterleri gibi unsurların raporlanmasını önerir. Özellikle ‘kabul kriteri’ stabilite çalışmasının kilididir: yüzde değişim eşiği, toplam hata hedefi veya ölçüm belirsizliğiyle ilişkilendirilmiş sınırlar önceden tanımlanmalıdır (Cornes et al., 2020; ISO15189:2022, 2022).

Pratik öneri: Stabilite raporunda, ham verinin yanı sıra ‘stabilite profili’ (zaman veya döngü sayısına göre yüzde değişim) ve ‘uygun/uygunsuz’ karar kuralı açık verilmelidir. Çok merkezli çalışmalarda, stabilite senaryoları saha gerçekliğini yansıtacak şekilde planlanmalı; aksi halde laboratuvar koşullarında kanıtlanan stabilite, gerçek koşullarda geçerli olmayabilir.

6. Analitik doğrulama/validasyon: performans karakterizasyonu

Analitik doğrulama, bir ölçüm prosedürünün CoU gereksinimlerini karşıladığını göstermek için yapılan performans karakterizasyonudur. Klinik laboratuvar bağlamında bu süreç; doğruluk (bias), kesinlik (imprecision), ölçüm aralığı, LoD/LoQ (tespit ve kantifikasyon limitleri; limit of detection/quantification), doğrusalık, taşıma, interferans ve yöntem karşılaştırmayı kapsar. Regülasyon odaklı biyoanalitik doğrulama için ICH M10 ve FDA kılavuzları; kromatografik ve ligand bağlayıcı (immunoassay) yöntemler için kapsamlı çerçeveler sunar (FDA, 2018, 2022; I. E. W. Group, 2022).

6.1. Performans hedefi: analitik performans spesifikasyonları (APS)

Validasyon parametreleri yalnızca hesaplanmaz; ‘kabul kriteri’ ile anlam kazanır. Kabul kriteri, CoU ve biyolojik varyasyon/klinik gereksinimlerle uyumlu olmalıdır. Biyolojik varyasyon verilerinin eleştirel değerlendirmesi için

BIVAC çerçevesi, BV kaynaklarının kalitesini derecelendirerek APS üretiminde güvenilir veri seçimine yardımcı olur (Aarsand et al., 2018).

6.2. Kesinlik (precision) ve tekrar edilebilirlik

Kesinlik; aynı örnek üzerinde tekrarlı ölçümlerin dağılımıdır ve within-run ile between-run bileşenlerine ayrılır. Araştırma projelerinde tipik gereksinim; en az iki QC seviyesinde (düşük–yüksek) tekrarlı ölçüm ve en az 3 gün/3 run içeren tasarımıdır. Biyanalitik doğrulama kılavuzları, QC seviyeleri ve kabul kriterlerini ayrıntılandırır (I. E. W. Group, 2022). Klinik laboratuvar uygulamalarında CLSI EP05/EP15 gibi dokümanlar, precision değerlendirme ve kullanıcı doğrulaması için standart protokoller sunar (CLSI, 2014a, 2014b).

6.3. Bias (doğruluk) ve yöntem karşılaştırma

Bias; ölçümün referans/‘true’ değerden sistematik sapmasıdır. Bias değerlendirmesi için: (i) sertifikalı referans materyal veya referans yöntemle kıyas, (ii) uygun karşılaştırma yöntemine göre yöntem karşılaştırma çalışması yapılır. Yöntem karşılaştırma tasarımında örnek seçimi, ölçüm aralığı ve istatistiksel yaklaşım kritik olup CLSI EP09 çerçevesi bu konuda yol gösterir (CLSI, 2018a).

6.4. LoD/LoQ (tespit ve kantifikasyon limitleri; limit of detection/quantification) ve ölçüm aralığı

Düşük konsantrasyonlarda klinik karar veren biyobelirteçler için LoQ (kantifikasyon limiti) belirleyicidir. LoQ, yalnızca sinyalin tespit edilmesi değil; kabul edilebilir kesinlik ve bias ile ölçülebilirlik anlamına gelir. Bu kavram özellikle minimal değişimlerin izlendiği inflamatuvar/onkolojik biyobelirteçlerde önemlidir. Klinik çerçevede LoB/LoD/LoQ (boşluk/tespit/kantifikasyon limitleri; limit of blank/detection/quantification) (tespit ve kantifikasyon limitleri; limit of detection/quantification) için CLSI EP17; biyoanalitik çerçevede ICH M10, LLOQ tanımı ve kabul kriterlerini tanımlar (CLSI, 2012; FDA, 2022).

6.5. Doğrusallık, hook etkisi ve carryover

Doğrusallık; ölçüm yanıtının konsantrasyonla ilişkisini ifade eder. Doğrusal olmayan bölgeler, yanlış kalibrasyon veya matriks etkisi kaynaklı olabilir. CLSI EP06; doğrusallığın değerlendirilmesi için yaklaşım sunar (CLSI, 2020). İmmunoassaylerde yüksek konsantrasyonda hook/prozone etkisi, yanlış düşük sonuçlara yol açabilir; bu nedenle yüksek düzeyli örneklerde seyreltme bütünlüğü ve hook kontrolü yapılmalıdır. Carryover ise yüksek konsantrasyonlu örnekten sonra gelen örnekte artifakt oluşturabilir; biyoanalitik rehberler blank enjeksiyon ve kabul kriterlerini tanımlar (FDA, 2022).

6.6. İnterferans ve matriks etkisi

Hemoliz, lipemi, ikter gibi klasik interferanslar yanında biyotin ve heterofil antikorlar özellikle immunoassay tabanlı biyobelirteçlerde kritik problemlerdir. AACC (American Association for Clinical Chemistry), biyotin interferansını önleme ve saptama için laboratuvar–klinisyen iletişimi ve doğrulama adımlarını içeren bir rehber yayınlamıştır (Li, Ferguson, Cervinski, Lynch, & Kyle, 2020). İnterferans çalışmaları için CLSI EP07 yaklaşımı kullanılabilir. Matriks etkisi; serum–plazma farkı, antikoagülan etkisi veya endojen bağlayıcılar nedeniyle metod yanıtını değiştirebilir. Bu nedenle CoU’da matriks net tanımlanmalı; metod bu matriks için doğrulanmalıdır (FDA, 2022; Simundic et al., 2018).

6.7. Ölçüm belirsizliği (MU (ölçüm belirsizliği; measurement uncertainty)) ve klinik yorum

ISO 15189:2022, laboratuvarların ölçüm belirsizliğini uygun şekilde ele almasını ve gerektiğinde raporlamasını öngörür (ISO15189:2022, 2022). MU (ölçüm belirsizliği; measurement uncertainty); precision ve bias bileşenlerini bütünleştirerek tek bir ‘güven aralığı’ çerçevesi sunar ve özellikle cut-off çevresindeki klinik kararlar için önemlidir. Araştırma projelerinde en azından MU (ölçüm belirsizliği; measurement uncertainty)’nın ana bileşenleri (imprecision, kalibrasyon belirsizliği, stabilite kaynaklı belirsizlik) raporlanmalı ve karar eşiği yakınında belirsizliğin etkisi tartışılmalıdır (ISO/IECGuide_98-3:2008, 2008).

7. Kalibrasyon, izlenebilirlik ve komütabilite

Biyobelirteç ölçümlerinde platformlar arası uyumun temel şartı metrolojik izlenebilirliktir. ISO 17511:2020, IVD (in vitro tanı; in vitro diagnostics) ölçümlerinde kalibratör, trueness kontrol materyali ve insan örnek değerlerinin izlenebilirlik hiyerarşisini tanımlar (ISO17511:2020, 2020). İzlenebilirlik zinciri zayıf olduğunda, çok merkezli çalışmalarda aynı biyobelirteç farklı platformlarda farklı seviyelerde raporlanabilir ve cut-off’lar taşınmaz.

7.1. Komütabilite

Komütabilite, referans veya kontrol materyalinin klinik örneklerle aynı ölçüm davranışını göstermesi anlamına gelir. Komütabil olmayan materyaller, bias değerlendirmesini yanıltabilir. Bu nedenle özellikle yeni biyobelirteçlerde kullanılan kalibratör ve kontrollerin komütabilite durumu değerlendirilmelidir; ISO 17511 yaklaşımı ve güncel komütabilite önerileri bu konuda çerçeve sunar (Deprez et al., 2025; ISO17511:2020, 2020).

8. Kalite güvence: iç kalite kontrol (internal quality control, IQC), sigma metrikleri ve dış kalite değerlendirme (external quality assessment, EQA)

Kalite güvence; doğrulama çalışmasının tek seferlik bir aktivite değil, rutin süreçte sürdürülen bir kontrol sistemi olduğunu kabul eder. ISO 15189:2022, laboratuvar yönetim sistemi, risk yönetimi, kontrol materyalleri ve dış kalite değerlendirme (EQA) ile ilgili gereksinimleri kapsar (ISO15189:2022, 2022).

8.1. İç kalite kontrol (IQC)

IQC planı, CoU'ya göre belirlenen performans hedefi ile uyumlu olmalıdır. Yeni biyobelirteçlerde en az iki seviyeli kontrol, lot değişimlerinde yeniden doğrulama ve trend analizi önerilir. Risk temelli QC yaklaşımı; preanalitik ve analitik riskleri birlikte değerlendirerek kontrol sıklığını optimize etmeyi amaçlar (ISO15189:2022, 2022).

8.2. Sigma metrikleri ve süreç performansı

Sigma metrikleri; toplam hata hedefi ile gözlenen imprecision/bias'ı birleştirerek süreç performansını nicel olarak değerlendirmeyi sağlar. Araştırma projelerinde sigma, yöntem seçimi ve QC tasarımını rasyonelleştirmek için kullanılabilir; ancak analitik performans spesifikasyonları (analytical performance specifications, APS) tanımlı doğru yapılmadığında sigma da anlamını yitirir. Bu nedenle sigma değerlendirmesi 'kabul kriteri' ve 'veri kalitesi' ile birlikte sunulmalıdır.

8.3. Dış kalite değerlendirme (EQA) ve yöntem harmonizasyonu

EQA programları; laboratuvarlar arası kıyas ve uzun dönem drift tespiti için kritiktir. Yeni biyobelirteçlerde EQA bulunmayabilir; bu durumda çok merkezli çalışmalar 'ring trial' benzeri mini EQA tasarımlarıyla iç harmonizasyon sağlayabilir. İzlenebilirlik (ISO15189:2022, 2022) ve komütabilite, EQA sonuçlarının yorumlanabilirliğini belirleyen temel iki kavramdır.

9. Şeffaf raporlama ve veri yönetimi

Metodolojik sağlamlığın üçüncü ayağı, şeffaf raporlamadır. Preanalitik metadata raporlanmadığında, başka bir grup aynı biyobelirteci ölçse bile farklı sonuçlar elde edebilir ve bunun nedeni anlaşılabilir. BRISQ (Biospecimen Reporting for Improved Study Quality), biyolojik örneklerin raporlanması için

minimum bilgi seti önerir (Moore et al., 2011). SPREC (Standard PREanalytical Code), preanalitik değişkenleri kodlayarak izlenebilirliği artırır (Betsou et al., 2018). Stabilite çalışmaları için CRESS, raporlamayı standardize eder (Cornes et al., 2020).

9.1. Klinik performans raporlaması: STARD, TRIPOD ve ROB araçları

Biyobelirteç bir tanı testinin parçasıysa, tanısal doğruluk çalışmaları STARD 2015 kontrol listesine göre raporlanmalıdır (Bossuyt et al., 2015; Cohen et al., 2016). Sistematik derleme ve meta-analizde QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2) kullanımı, yanlılığı şeffaflştırır (Whiting et al., 2011). Biyobelirteç paneli veya skor geliştiriliyorsa TRIPOD raporlama standardı ve PROBAST risk-of-bias çerçevesi önerilir (Collins et al., 2015; Wolff et al., 2019).

9.2. Veri yönetimi ve FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) ilkeleri

Biyobelirteç çalışmalarında ham verinin, analiz kodunun ve preanalitik/analitik metadata'nın yönetimi; sonuçların yeniden kullanımını ve doğrulanmasını belirler. FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) ilkeleri (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable), veri yönetişimi için pratik bir çerçeve sunar (Wilkinson et al., 2016). Klinik örneklerde mahremiyet ve etik kısıtlar nedeniyle 'erişilebilirlik' kontrollü olabilir; ancak 'bulunabilirlik' (metadata), 'birlikte çalışabilirlik' (standart sözlükler) ve 'yeniden kullanılabilirlik' (açık protokol) ilkeleri yine de uygulanabilir.

10. Sonuç ve pratik kontrol listeleri

Biyobelirteç çalışmasının başarısı, biyolojik hipotez kadar metodolojik zincirin gücüne bağlıdır. Preanalitik standardizasyon, stabilite kanıtı ve analitik doğrulama; CoU temelli bir çerçevede planlandığında, biyobelirteç sonuçları daha tekrarlanabilir ve klinik olarak daha anlamlı hale gelir. Bu bölümde sunulan kontrol listeleri, klinik biyokimya laboratuvarlarının araştırma projelerinde hızlı uygulanabilir bir 'minimum kalite paketi' oluşturmayı hedefler.

10.1. kullanım bağlamı (Context of Use, CoU) mini-şablonu

- Biyobelirteç adı/measurand (izofrom, fragment, ölçüm birimi)
- Klinik bağlam ve hedef popülasyon
- Matriks (serum/plazma/idrar/doku) ve örnekleme zamanı
- Karar kuralı (cut-off, trend, RCV, referans aralığı)
- Kabul edilebilir toplam hata / belirsizlik hedefi
- Örnekleme–taşıma–depolama gerçekliği (saha/çok merkez)

- Raporlama biçimi ve klinik aksiyon (risk düzeyi) (Bossuyt et al., 2015; Cohen et al., 2016; Collins et al., 2015; Whiting et al., 2011; Wilkinson et al., 2016; Wolff et al., 2019).

10.2. Preanalitik kontrol listesi (minimum)

- Hasta hazırlığı standardı ve sapma kaydı (açlık, ilaç, egzersiz, postür)
- Venöz kan alma SOP'si (standart işletim prosedürü; standard operating procedure) (turnike süresi, tüp türü/lot, doldurma seviyesi)
- Etiketleme ve zaman damgası (alım–kabul–santrifüj–dondurma)
- Taşıma süresi ve sıcaklık kaydı
- Santrifüj parametreleri ve gecikme süresi
- Aliquot planı ve dondur–çöz döngü sayısı
- HIL (hemoliz-ikter-lipemi; hemolysis-icterus-lipemia) indeksleri/numune reddi kriterleri ve kayıt
- SPREC (Standard PREanalytical Code; standart preanalitik kodlama) /BRISQ (Biospecimen Reporting for Improved Study Quality; biyolojik örnek raporlama) ile uyumlu metadata seti

10.3. Analitik doğrulama kontrol listesi (minimum)

- Kalibrasyon eğrisi ve ölçüm aralığı (LLOQ–ULOQ (alt/üst kantifikasyon limiti; lower/upper limit of quantification)) tanımı
- Kesinlik (within/between-run) ve kabul kriterleri
- Bias/yöntem karşılaştırma ve istatistik yaklaşım
- LoD/LoQ (tespit ve kantifikasyon limitleri; limit of detection/quantification) ve düşük düzey performansı
- Doğrusallık, carryover, seyreltme bütünlüğü
- İnterferans (HIL (hemoliz-ikter-lipemi; hemolysis-icterus-lipemia), biyotin, heterofil) ve matriks etkisi
- Stabilitate (bench-top, freeze–thaw, uzun dönem) + CRESS raporlama
- IQC/EQA planı ve lot değişimlerinde yeniden doğrulama
- İzlenebilirlik/komütabilite notları (ISO 17511)

Kaynaklar

- Aarsand, A. K., Røraas, T., Fernandez-Calle, P., Ricos, C., Díaz-Garzón, J., Jonker, N., . . . Sandberg, S. (2018). The Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist: A Standard for Evaluating Studies on Biological Variation. *Clin Chem*, *64*(3), 501–514. doi:10.1373/clinchem.2017.281808
- Betsou, F., Bilbao, R., Case, J., Chuaqui, R., Clements, J. A., De Souza, Y., . . . Wadhwa, L. (2018). Standard PREanalytical Code Version 3.0. *Biopreserv Biobank*, *16*(1), 9–12. doi:10.1089/bio.2017.0109
- Bossuyt, P. M., Reitsma, J. B., Bruns, D. E., Gatsonis, C. A., Glasziou, P. P., Irwig, L., . . . Cohen, J. F. (2015). STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Bmj*, *351*, h5527. doi:10.1136/bmj.h5527
- CLSI. (2012). *EP17- Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures* (Second Edition ed.): Wayne PA.
- CLSI. (2014a). *Clinical and Laboratory Standards Institute document EP15-A3— User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline—Third Edition*: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- CLSI. (2014b). *CLSI document EP05-A3. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline—Third Edition*.: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- CLSI. (2018a). *CLSI EP09c. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation. CLSI; 2018*.: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- CLSI. (2018b). *Interference Testing in Clinical Chemistry, CLSI guideline EP07*. (3rd ed.): Clinical and Laboratory Standards Institute.
- CLSI. (2020). *EP06- Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures* (Second Edition ed.).
- Cohen, J. F., Korevaar, D. A., Altman, D. G., Bruns, D. E., Gatsonis, C. A., Hooft, L., . . . Bossuyt, P. M. (2016). STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*, *6*(11), e012799. doi:10.1136/bmjopen-2016-012799
- Collins, G. S., Reitsma, J. B., Altman, D. G., & Moons, K. G. (2015). Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med*, *162*(1), 55–63. doi:10.7326/m14-0697
- Cornes, M., Simundic, A. M., Cadamuro, J., Costelloe, S. J., Baird, G., Kristensen, G. B. B., . . . Gómez Rioja, R. (2020). The CRESS checklist for reporting stability studies: on behalf of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for the

- Preanalytical Phase (WG-PRE). *Clin Chem Lab Med*, 59(1), 59–69.
doi:10.1515/cclm-2020-0061
- Deprez, L., Johansen, J. V., Keller, T., Budd, J., Greenberg, N., Weykamp, C., . . . Delatour, V. (2025). Recommendations for assessing commutability of a replacement batch of a secondary calibrator certified reference material. *Clinica Chimica Acta*, 567, 120097.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.120097>
- FDA, U. (2018). Bioanalytical method validation guidance for industry. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/70858/download>
- FDA, U. (2022). M10 Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/162903/download>
- Fournier, S., Iten, L., Marques-Vidal, P., Boulat, O., Bardy, D., Beggah, A., . . . Muller, O. (2017). Circadian rhythm of blood cardiac troponin T concentration. *Clin Res Cardiol*, 106(12), 1026–1032. doi:10.1007/s00392-017-1152-8
- Group, F.-N. B. W. (2016). *BEST (biomarkers, EndpointS, and other tools) resource* [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791>].
- Group, I. E. W. (2022). *BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION AND STUDY SAMPLE ANALYSIS M10*.
- ICH, G. M. (2022, 24 May 2022). *BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION AND STUDY SAMPLE ANALYSIS M10* Retrieved from https://database.ich.org/sites/default/files/M10_Guideline_Step4_2022_0524.pdf
- ISO15189:2022. (2022). Medical laboratories — Requirements for quality and competence. Retrieved from <https://www.iso.org/obp/ui/en/#iso:std:iso:15189:ed-4:v1:en>
- ISO17511:2020. (2020). In vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples. Retrieved from <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:17511:ed-2:v1:en>
- ISO20387:2018. (2018). Biotechnology — Biobanking — General requirements for biobanking. Retrieved from <https://www.iso.org/obp/ui/en/#iso:std:iso:20387:ed-1:v1:en>
- ISO/IEC Guide_98-3:2008. (2008). Uncertainty of measurement — Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement. Retrieved from <https://www.iso.org/obp/ui/en/#iso:std:iso-iec:guide:98:-3:ed-1:v2:en>

- Klinkenberg, L. J., van Dijk, J. W., Tan, F. E., van Loon, L. J., van Dieijen-Visser, M. P., & Meex, S. J. (2014). Circulating cardiac troponin T exhibits a diurnal rhythm. *J Am Coll Cardiol*, *63*(17), 1788–1795. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.040
- Li, D., Ferguson, A., Cervinski, M. A., Lynch, K. L., & Kyle, P. B. (2020). AACC Guidance Document on Biotin Interference in Laboratory Tests. *J Appl Lab Med*, *5*(3), 575–587. doi:10.1093/jalm/jfz010
- Lippi, G., Betsou, F., Cadamuro, J., Cornes, M., Fleischhacker, M., Fruekilde, P., . . . Simundic, A. M. (2019). Preanalytical challenges - time for solutions. *Clin Chem Lab Med*, *57*(7), 974–981. doi:10.1515/cclm-2018-1334
- Lippi, G., Salvagno, G. L., Lima-Oliveira, G., Danese, E., Favaloro, E. J., & Guidi, G. C. (2015). Influence of posture on routine hemostasis testing. *Blood Coagul Fibrinolysis*, *26*(6), 716–719. doi:10.1097/mbc.0000000000000326
- Lippi, G., Salvagno, G. L., Montagnana, M., Brocco, G., & Guidi, G. C. (2005). Influence of short-term venous stasis on clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med*, *43*(8), 869–875. doi:10.1515/cclm.2005.146
- Moore, H. M., Kelly, A. B., Jewell, S. D., McShane, L. M., Clark, D. P., Greenspan, R., . . . Vaught, J. (2011). Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). *Cancer Cytopathol*, *119*(2), 92–101. doi:10.1002/cncy.20147
- Nordestgaard, B. G., Langsted, A., Mora, S., Kolovou, G., Baum, H., Bruckert, E., . . . Langlois, M. (2016). Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints-A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem*, *62*(7), 930–946. doi:10.1373/clinchem.2016.258897
- Parikh, T. P., Stolze, B., Ozarda, Y., Jonklaas, J., Welsh, K., Masika, L., . . . Soldin, S. J. (2018). Diurnal variation of steroid hormones and their reference intervals using mass spectrometric analysis. *Endocr Connect*, *7*(12), 1354–1361. doi:10.1530/ec-18-0417
- Sanchis-Gomar, F., & Lippi, G. (2014). Physical activity - an important preanalytical variable. *Biochem Med (Zagreb)*, *24*(1), 68–79. doi:10.11613/bm.2014.009
- Sciacovelli, L., Lippi, G., Sumarac, Z., Del Pino Castro, I. G., Ivanov, A., De Guire, V., . . . Laboratory, M. (2019). Pre-analytical quality indicators in laboratory medicine: Performance of laboratories participating in the IFCC working group "Laboratory Errors and Patient Safety" project. *Clin Chim Acta*, *497*, 35–40. doi:10.1016/j.cca.2019.07.007

- Simundic, A. M., Bölenius, K., Cadamuro, J., Church, S., Cornes, M. P., van Dongen-Lases, E. C., . . . Vermeersch, P. (2018). Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling. *Clin Chem Lab Med*, 56(12), 2015–2038. doi:10.1515/cclm-2018-0602
- Simundic, A. M., & Lippi, G. (2012). Preanalytical phase--a continuous challenge for laboratory professionals. *Biochem Med (Zagreb)*, 22(2), 145–149. doi:10.11613/bm.2012.017
- Whiting, P. F., Rutjes, A. W., Westwood, M. E., Mallett, S., Deeks, J. J., Reitsma, J. B., . . . Bossuyt, P. M. (2011). QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*, 155(8), 529–536. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
- Wilkinson, M. D., Dumontier, M., Aalbersberg, I. J., Appleton, G., Axton, M., Baak, A., . . . Mons, B. (2016). The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data*, 3, 160018. doi:10.1038/sdata.2016.18
- Wolff, R. F., Moons, K. G. M., Riley, R. D., Whiting, P. F., Westwood, M., Collins, G. S., . . . Mallett, S. (2019). PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med*, 170(1), 51–58. doi:10.7326/m18-1376



BÖLÜM 2

Diyabet Özyönetiminde Temel Zorluklar, Komplikasyonlar ve Teknolojik Çözümler

Sevgi Gezer Akyol¹

Giriş: Diyabet ve Özyönetim Kavramı

Diyabet, kan şekeri düzeylerinin fizyolojik sınırlar içinde tutulmadığı, yaşam boyu süren ve bireyin günlük yaşamını çok yönlü biçimde etkileyen kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hastalığın etkin yönetimi; kan glukoz düzeylerinin düzenli izlenmesi, antidiyabetik ilaçların veya insülinin doğru zamanda ve uygun dozda kullanılması, dengeli beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi ve düzenli fiziksel aktivitenin sürdürülmesini gerektirmektedir (Ceviz & Özden, 2025). Bu yönüyle diyabet, yalnızca tıbbi bir durum olmanın ötesinde, bireyin aktif katılımını zorunlu kılan karmaşık bir bakım ve yönetim sürecini ifade etmektedir.

Dünya genelinde diyabet prevalansındaki hızlı artış, hastalığın küresel bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini göstermektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre, 2017 yılında dünya genelinde 425 milyon olan diyabetli birey sayısının 2040 yılına kadar 642 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (Anataca & Çelik, 2021). Bu artış; yaşlanan nüfus, kentleşme, sedanter yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları gibi faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Türkiye’de gerçekleştirilen TURDEP-II çalışması da bu küresel eğilimi destekler nitelikte olup, diyabet prevalansının %13,7’ye ulaştığını ve önceki yıllara kıyasla belirgin bir artış gösterdiğini ortaya koymuştur (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Bu veriler, diyabetin yalnızca bireysel değil, aynı zamanda toplumsal ve sağlık sistemi düzeyinde ele alınması gereken bir sorun olduğunu göstermektedir.

Diyabetin bu denli yaygınlaşması, bireyin kendi hastalığını etkin biçimde yönetme kapasitesini ifade eden özyönetim kavramını merkezi bir konuma taşımaktadır. Özyönetim; kronik hastalığı olan bireyin semptomlarını izleme, tedaviye uyum sağlama, yaşam biçimi değişikliklerini uygulama ve hastalığın fiziksel, psikolojik ve sosyal etkileriyle başa çıkma becerilerini kapsayan çok boyutlu bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Diyabet özyönetimi, bireyin yalnızca sağlık profesyonellerinden aldığı bilgileri pasif biçimde uygulamasını değil; kendi sağlık sorumluluğunu üstlenerek bilinçli kararlar almasını gerektirmektedir.

¹ Öğr. Gör., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Gölhisar, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Evde Hasta, Bakımı Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye, ORCID: 0000-0002-8444-5298

Bununla birlikte diyabet özyönetimi, tanılama, hedef belirleme, planlama ve uygulama aşamalarını içeren karmaşık bir problem çözme süreci olarak değerlendirilmektedir. Bu sürecin etkin şekilde yürütülememesi, glisemik kontrolün sağlanamamasına ve uzun vadede diyabete bağlı komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Nitekim diyabetli bireylerin %50–80’inin, bilgi ve beceri eksikliği nedeniyle hedeflenen glisemik kontrol düzeylerine ulaşamadığı bildirilmektedir (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Bu durum, diyabet özyönetiminde bireysel farkındalığın, eğitim düzeyinin ve destekleyici sağlık hizmetlerinin önemini açıkça ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak diyabetin artan prevalansı ve karmaşık yönetim gereksinimleri, özyönetim kavramının diyabet bakımının temel bileşenlerinden biri olarak ele alınmasını zorunlu kılmaktadır. Diyabet özyönetiminin güçlendirilmesi, hem bireysel sağlık sonuçlarının iyileştirilmesi hem de diyabete bağlı komplikasyonların ve sağlık harcamalarının azaltılması açısından kritik öneme sahiptir.

1. Beslenme ve Diyete Uyum: En Büyük Psikososyal Bariyer

Diyabet özyönetiminde beslenme ve diyete uyum, hem hastalar hem de sağlık profesyonelleri tarafından en zorlayıcı alanlardan biri olarak tanımlanmaktadır. Kalitatif araştırmalar, diyabetli bireylerin günlük yaşamlarında karşılaştıkları en önemli özyönetim güçlüğüne tıbbi beslenme tedavisine uyum olduğunu ortaya koymaktadır (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Diyabet bakımının temel bileşenlerinden biri olan tıbbi beslenme tedavisi, metabolik kontrol açısından vazgeçilmez olmakla birlikte, başarı oranı en düşük tedavi yaklaşımlarından biri olarak değerlendirilmektedir (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Bu durum, beslenmenin yalnızca biyolojik değil, aynı zamanda güçlü psikososyal boyutlar içeren bir davranış alanı olduğunu göstermektedir.

Sosyal Kısıtlamalar

Diyabetli bireyler, düzenli ve saatinde yemek yeme zorunluluğunun sosyal yaşamlarını belirgin biçimde kısıtladığını ifade etmektedir. Özellikle iş ortamı, sosyal davetler ve dış mekânlarda geçirilen zamanlarda öğün saatlerinin aksaması, bireylerde yoğun huzursuzluk ve stres yaratmaktadır (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Bu durum, hastaların sosyal ortamlardan kaçınmasına veya diyabet yönetimini ikinci plana atmasına neden olabilmektedir. Sosyal yaşam ile diyabet yönetimi arasında kurulamayan denge, bireyin hastalığını gizleme eğilimini artırmakta ve uzun vadede özyönetim davranışlarının sürdürülebilirliğini olumsuz etkilemektedir.

Psikolojik Yük ve İştah Kontrolü

Beslenme kısıtlamaları, diyabetli bireylerde yalnızca fizyolojik değil, aynı zamanda önemli bir psikolojik yük oluşturmaktadır. Hastalar, yasaklanan veya sınırlandırılan gıdalara karşı duydukları yoğun isteği kontrol etmekte

zorlandıklarını ve bu durumu “evindeki hırsız” metaforuyla tanımladıklarını belirtmektedir (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). İştah kontrolünün sağlanamaması, bireylerde suçluluk duygusu, yetersizlik hissi ve zamanla “boş vermişlik” eğiliminin gelişmesine yol açabilmektedir. Ayrıca bu durum, bireyin kendilik algısını olumsuz etkileyerek kendini sevmeme ve değersiz hissetme gibi duygusal sorunları tetikleyebilmektedir (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Bu psikolojik süreçler, diyetle uyumu daha da zorlaştıran bir kısır döngü yaratmaktadır.

Yaş ve Kültürel Faktörler

Beslenme ve diyetle uyum sürecinde yaş ve kültürel faktörler de belirleyici rol oynamaktadır. Genç diyabetli bireylerin, zorunlu yemek planlarına ve kısıtlayıcı diyet listelerine karşı yoğun bir direnç gösterdiği; bu durumun özgürlük algısının zedelenmesiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Öte yandan yaşlı bireylerde, hastalığın uzun süredir devam etmesine bağlı olarak diyetle uyumun giderek zorlaştığı ve motivasyon kaybının arttığı gözlenmektedir. Kültürel olarak yemek yemenin sosyal paylaşım ve aidiyetle ilişkilendirildiği toplumlarda, beslenme kısıtlamaları bireyin yalnızlaşma hissini artırabilmektedir (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016).

Sonuç olarak beslenme ve diyetle uyum, diyabet özyönetiminde en büyük psikososyal bariyerlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Bu alan, yalnızca bilgi vermeye dayalı yaklaşımlarla değil; bireyin psikolojik durumu, sosyal çevresi, yaş özellikleri ve kültürel bağlamı dikkate alınarak ele alınması gereken çok boyutlu bir süreçtir. Beslenmeye yönelik yaşanan güçlüklerin anlaşılması, diyabet özyönetimini destekleyen bütüncül ve birey merkezli bakım yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz Yönetimi

Fiziksel aktivite ve düzenli egzersiz, diyabet özyönetiminin temel bileşenlerinden biri olup kan glukoz düzeylerinin dengelenmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Diyabetli bireyler, egzersizin metabolik kontrol üzerindeki olumlu etkilerinin farkında olmalarına rağmen, bu bilgiyi günlük yaşama aktarma konusunda önemli güçlükler yaşamaktadır (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Bu durum, bilgi ile davranış arasındaki kopukluğu ortaya koymakta ve egzersizin özyönetim sürecinde sürdürülebilir bir alışkanlık haline gelmesini zorlaştırmaktadır.

Bilişsel Uyumsuzluk

Kalitatif bulgular, diyabetli bireylerin egzersizin gerekliliğini teorik düzeyde kabul ettiklerini ancak bunu yaşam biçimlerine entegre etmekte zorlandıklarını göstermektedir (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Bu bilişsel uyumsuzluk, bireyin “ne yapması gerektiğini bilmesi” ile “gerçekte ne yaptığı” arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. Egzersiz davranışının süreklilik kazanmaması,

bireylerde başarısızlık hissini artırarak motivasyon kaybına yol açabilmekte ve zamanla egzersiz tamamen ihmal edilebilmektedir. Bu durum, özyönetim sürecinde egzersizin teorik bir gereklilik olarak kalmasına neden olmaktadır.

Fiziksel ve Günlük Yaşama İlişkin Bariyerler

Diyabetli bireylerin düzenli egzersiz yapamamalarının altında yatan nedenler arasında zaman bulamama, aşırı terleme, yorgunluk ve egzersiz sırasında hissedilen fiziksel rahatsızlıklar ön plana çıkmaktadır (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Özellikle yürüyüş gibi basit fiziksel aktivitelerin dahi sürdürülememesi, bireyin günlük yaşam koşullarıyla yakından ilişkilidir. Kadın hastalar özelinde, ev içi sorumluluklar ve iş yaşamının yarattığı yükün, egzersize ayrılacak zamanı önemli ölçüde kısıtladığı saptanmıştır (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Bu durum, toplumsal cinsiyet rollerinin diyabet özyönetimi üzerindeki dolaylı etkisini de ortaya koymaktadır.

Egzersiz sırasında yaşanan fiziksel rahatsızlık hissi, bireylerin aktiviteden kaçınmasına neden olurken, bu kaçınma davranışı zamanla sedanter yaşam biçiminin pekişmesine yol açabilmektedir. Fiziksel aktivitenin düzenli hale getirilememesi, bireyin kan şekeri kontrolünü zorlaştırmakta ve diyabet yönetiminde diğer özyönetim bileşenlerini de olumsuz etkilemektedir.

Sonuç olarak fiziksel aktivite ve egzersiz yönetimi, diyabet özyönetiminde bilgi düzeyinden çok, davranış değişikliğini gerektiren karmaşık bir süreçtir. Egzersize ilişkin bilişsel uyumsuzluklar ve fiziksel bariyerler, diyabetli bireylerin özyönetim becerilerini sınırlayan önemli faktörler arasında yer almaktadır. Bu nedenle egzersiz, bireyin günlük yaşam gerçeklikleri, sorumlulukları ve fiziksel kapasitesi göz önünde bulundurularak ele alınmalı; uygulanabilir ve sürdürülebilir stratejilerle desteklenmelidir.

3. İlaç ve İnsülin Uygulamalarındaki Zorluklar

Diyabet özyönetiminde ilaç ve insülin tedavisine uyum, glisemik kontrolün sağlanması açısından kritik bir öneme sahiptir. Ancak özellikle insülin tedavisi söz konusu olduğunda, bireyler hem psikolojik hem de teknik düzeyde önemli güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu güçlükler, tedavinin gecikmesine, hatalı uygulanmasına ve uzun vadede ciddi metabolik komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlayabilmektedir (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016).

Enjeksiyon Korkusu ve Tedaviye Direnç

İnsülin uygulamasına yönelik en yaygın psikolojik engellerden biri, bireylerin kendi kendine enjeksiyon yapma korkusudur. Birçok hasta, iğne korkusu nedeniyle insülin tedavisini tehdit edici ve yaşam kalitesini düşüren bir uygulama olarak algılamakta; bu nedenle insülin yerine ağızdan alınan antidiyabetik ilaçları (OAD) kullanabilmek için sağlık profesyonelleriyle adeta “pazarlık” sürecine girmektedir (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Bu durum, insülin tedavisinin

hastalar tarafından bir “başarısızlık göstergesi” olarak algılanmasıyla da ilişkilendirilmektedir. İnsülin kullanımına yönelik bu direnç, tedaviye geç başlanmasına ve hedeflenen glisemik kontrolün gecikmesine yol açabilmektedir.

Teknik Uygulama Hataları

İnsülin tedavisinde karşılaşılan bir diğer önemli sorun, uygulamaya ilişkin teknik hatalardır. Bazı hastalar, insülini sürekli olarak yağ dokusunun yoğun olduğu aynı bölgelere uyguladıklarını ve bu durumun insülin emilimini geciktirdiğini belirtmektedir (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Enjeksiyon bölgelerinin rotasyonuna dikkat edilmemesi, lipo hipertrofi gelişimine neden olarak kan glukoz düzeylerinin düzensiz seyretmesine yol açabilmektedir. Bu tür teknik yanlışlıklar, hastalar tarafından çoğu zaman fark edilmemekte ve tedaviye uyum sorunu olarak değerlendirilmektedir. Oysa bu hatalar, insülin tedavisinin etkinliğini doğrudan azaltan önemli faktörler arasında yer almaktadır.

Bilgi Eksikliği ve Klinik Sonuçlar

İlaç ve insülin tedavisine ilişkin bilgi eksikliği, diyabet özyönetiminde en riskli alanlardan birini oluşturmaktadır. İnsülin dozlarının atlanması, yanlış uygulanması veya tedavinin düzensiz sürdürülmesi, diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi yaşamı tehdit eden akut komplikasyonların gelişmesinde temel hazırlayıcı faktörler arasında yer almaktadır (Anataca & Çelik, 2021). Özellikle insülin tedavisinin öneminin yeterince kavranmaması ve uygulamaya ilişkin hataların fark edilmemesi, hastaneye yatış gerektiren ağır klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu durum, ilaç uyumunun yalnızca bireysel bir tercih değil, doğrudan yaşamı etkileyen bir özyönetim sorumluluğu olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak ilaç ve insülin uygulamalarındaki zorluklar, diyabet özyönetiminde hem psikolojik hem de teknik boyutları olan çok yönlü bir sorun alanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Enjeksiyon korkusu, tedaviye yönelik direnç, teknik uygulama hataları ve bilgi eksikliği, glisemik kontrolü olumsuz etkileyerek diyabetin akut ve kronik komplikasyonlara ilerlemesini kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle insülin tedavisi, bireyin bilgi düzeyi, algıları ve duygusal tepkileri dikkate alınarak ele alınmalı; doğru uygulamayı destekleyen sürekli eğitim ve danışmanlık yaklaşımlarıyla güçlendirilmelidir.

4. Stres Yönetimi ve Psikolojik Durum

Diyabet özyönetimi ile bireyin psikolojik durumu arasında güçlü ve çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Diyabetli bireyler, stres, kaygı ve sinirlilik gibi duygusal durumların kan glukoz düzeylerinde ani yükselmelere yol açtığını doğrudan deneyimlemektedir (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Bu durum, diyabet yönetiminin yalnızca fizyolojik değil, aynı zamanda psikolojik dengeyi gerektiren bütüncül bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır. Stresin etkin biçimde

yönetilememesi, özyönetim davranışlarının sürekliliğini bozarak metabolik kontrolü zorlaştırmaktadır.

Tanı Sürecinde Duygusal Tepkiler

Diyabet tanısının ilk konulduğu dönemde bireyler yoğun bir duygusal dalgalanma yaşamaktadır. Hastaların sıklıkla dile getirdiği “Neden benim başıma geldi?” sorusu, tanıya eşlik eden şok, inkâr ve öfke gibi tepkilerin bir yansımasıdır (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Bu erken dönem duygusal tepkiler, stres düzeyini belirgin biçimde artırmakta ve bireyin hastalığı kabullenme sürecini zorlaştırmaktadır. Tanı sürecinde yaşanan bu psikolojik yük, özyönetim davranışlarının gecikmesine veya yüzeysel kalmasına neden olabilmektedir.

Aile Ortamı ve Psikososyal Etkileşimler

Diyabet özyönetimi, bireyin içinde bulunduğu aile ve sosyal çevreden bağımsız değerlendirilemez. Aile içindeki çatışmalar, iletişim sorunları ve kronik stres kaynakları, bireyin diyabet yönetimine odaklanmasını güçleştirmekte ve özyönetim davranışlarını sekteye uğratmaktadır (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Aile ortamında stresin engellenememesi, bireyin hastalığını yönetme sorumluluğunu daha ağır bir yük olarak algılamasına yol açabilmektedir. Buna karşılık, destekleyici ve anlayışlı bir aile ortamı, stresin azaltılmasında ve özyönetimin sürdürülmesinde önemli bir koruyucu faktör olarak öne çıkmaktadır.

Psikolojik Destek ve Klinik Sonuçlar

Diyabet özyönetiminde psikolojik destek, stresin kontrol altına alınması ve bireyin hastalığıyla baş etme becerilerinin güçlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Eğitimle birlikte sunulan psikolojik desteğin, hastaların hastaneye yatış sıklığını belirgin biçimde azalttığı ve yatış aralıklarını ciddi oranda uzattığı saptanmıştır. Örneğin, psikolojik destek alan hastalarda hastaneye yatış aralığının bir aydan sekiz aya kadar uzadığı bildirilmektedir (Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Bu bulgu, psikososyal müdahalelerin diyabet yönetiminde yalnızca duygusal iyilik halini değil, somut klinik sonuçları da iyileştirdiğini göstermektedir.

Sonuç olarak stres yönetimi ve psikolojik durum, diyabet özyönetiminin ayrılmaz bir bileşeni olarak ele alınmalıdır. Tanı sürecinde yaşanan duygusal tepkiler, aile içi stresörler ve günlük yaşamın yarattığı psikolojik yük, glisemik kontrolü doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle diyabet bakımında yalnızca biyomedikal yaklaşımlar değil, bireyin psikolojik gereksinimlerini de kapsayan bütüncül ve destekleyici özyönetim modellerinin benimsenmesi gerekmektedir.

5. Özyönetimin Önündeki En Büyük Engel: Hipoglisemi Riski

Diyabet özyönetiminde etkin ve sürdürülebilir bir kan şekeri kontrolünün sağlanmasının önündeki en büyük engellerden biri hipoglisemi riskidir.

Hipoglisemi, plazma glukoz düzeyinin 70 mg/dl'nin altına düşmesi olarak tanımlanmakta olup, akut ve kronik düzeyde ciddi klinik sonuçlara yol açabilmektedir (Ersöz, 2017). Özellikle insülin ve bazı oral antidiyabetik ilaçları kullanan bireylerde hipoglisemi riski, özyönetim davranışlarını belirleyen temel korku kaynaklarından biri haline gelmektedir.

Hipoglisemi riski, diyabetli bireylerin kan glukoz düzeylerini hedef aralıklarda tutma konusundaki motivasyonunu doğrudan etkilemektedir. Bireyler, hipoglisemik atak yaşama korkusu nedeniyle kan şekeri düzeylerini bilinçli olarak yüksek tutmayı tercih edebilmekte ve bu durum, uzun vadede glisemik kontrolün bozulmasına neden olabilmektedir. Dolayısıyla hipoglisemi, yalnızca fizyolojik bir komplikasyon değil, aynı zamanda özyönetimi sınırlandıran güçlü bir psikolojik bariyer olarak da değerlendirilmektedir.

Hipoglisemiye Bağlı Morbiditeler

Tekrarlayan ve ciddi hipoglisemik ataklar, çoklu organ sistemlerini etkileyen önemli morbiditelere yol açabilmektedir. Ersöz (2017), sık yaşanan hipoglisemilerin beyinde kognitif fonksiyon bozukluklarına neden olabileceğini, özellikle dikkat, hafıza ve karar verme süreçlerini olumsuz etkilediğini vurgulamaktadır. Bunun yanı sıra hipoglisemiye bağlı kardiyak etkiler de önemli bir risk alanı oluşturmaktadır. Hipoglisemi sırasında gelişen otonomik yanıtlar, kalpte ciddi aritmilere zemin hazırlayabilmekte ve ani kardiyak olay riskini artırabilmektedir. Ayrıca vitreus kanaması gibi görme bozuklukları da hipogliseminin yol açabileceği ciddi komplikasyonlar arasında yer almaktadır (Ersöz, 2017). Bu çok yönlü morbidite riski, hipogliseminin diyabet yönetiminde neden bu denli merkezi bir sorun olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Hipoglisemi ve Mortalite Riski

Hipogliseminin en dramatik sonuçlarından biri mortalite ile olan ilişkisidir. Özellikle genç diyabetli bireylerde görülen ve literatürde "Dead in Bed Syndrome" (Yatakta Ölüm Sendromu) olarak adlandırılan tablo, gece hipoglisemileri ve buna bağlı gelişen fetal aritmilerle ilişkilendirilmektedir. Ersöz (2017), 40 yaş altındaki diyabetli bireylerde görülen ölümlerin yaklaşık %10'unun bu sendromla ilişkili olduğunu bildirmektedir. Bu bulgu, hipogliseminin yalnızca yaşam kalitesini değil, doğrudan yaşam süresini de tehdit eden bir durum olduğunu göstermektedir.

Glisemik Hedeflerin Gevşetilmesi: Koruyucu mu, Riskli mi?

Hipoglisemiye bağlı ciddi morbidite ve mortalite riskleri, hem hastalar hem de sağlık profesyonelleri üzerinde güçlü bir etki yaratmaktadır. Bu risk algısı, birçok durumda glisemik hedeflerin bilinçli olarak gevşetilmesine yol açmaktadır (Ersöz, 2017). Her ne kadar bu yaklaşım kısa vadede hipoglisemi riskini azaltmayı amaçlasa da, uzun vadede kronik hiperglisemiye ve diyabete bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların artmasına zemin

hazırlayabilmektedir. Bu ikilem, diyabet özyönetiminde hipogliseminin neden “en büyük engel” olarak tanımlandığını açıklamaktadır.

Sonuç olarak hipoglisemi riski, diyabet özyönetimini sınırlayan en kritik klinik ve psikolojik faktörlerden biridir. Hipoglisemiye bağlı morbidite ve mortalite riski, bireylerin kan şekeri kontrolüne yaklaşımını doğrudan etkilemekte ve özyönetim davranışlarının şekillenmesinde belirleyici rol oynamaktadır. Bu nedenle diyabet bakımında, hipoglisemi riskini minimize ederken etkin glisemik kontrolü destekleyen dengeli ve birey merkezli özyönetim stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

6. Akut Komplikasyon Olarak Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Diyabetik ketoasidoz (DKA), insülin eksikliğine bağlı olarak gelişen ve yaşamı tehdit eden akut bir metabolik komplikasyondur. Hiperglisemi, hiperketonemi ve metabolik asidoz ile karakterize olan bu tablo, diyabet özyönetimindeki ciddi aksaklıkların klinik bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Anataca & Çelik, 2021). Özellikle insülin tedavisinin yetersiz uygulanması veya tamamen kesilmesi, DKA gelişiminde temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır.

DKA'nın ortaya çıkmasında çeşitli tetikleyici faktörler rol oynamaktadır. Anataca ve Çelik (2021), enfeksiyonların %28–43 oranıyla DKA'nın en sık nedenleri arasında yer aldığını, bunun yanı sıra yeni tanı konulmuş Tip 1 diyabet vakalarının da önemli bir risk grubu oluşturduğunu belirtmektedir. Enfeksiyonlara eşlik eden stres hormonlarının artışı, insülin gereksinimini yükseltmekte; bu gereksinimin karşılanamaması ise metabolik dengenin hızla bozulmasına yol açmaktadır. Yeni tanı alan bireylerde ise hastalığın henüz fark edilmemiş olması ve insülin eksikliğinin derinleşmesi, DKA'nın ilk klinik tablo olarak ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

DKA, yalnızca metabolik parametrelerdeki bozulmalarla sınırlı kalmayıp, çoklu sistemleri etkileyen ağır klinik belirtilerle seyretmektedir. Derin ve hızlı solunum (Kussmaul solunumu), ciddi dehidratasyon bulguları, bilinç değişiklikleri ve gastrointestinal yakınmalar, tablonun tipik özellikleri arasında yer almaktadır (Anataca & Çelik, 2021). Bu belirtilerin erken dönemde fark edilememesi, klinik seyrin hızla ağırlaşmasına ve mortalite riskinin artmasına yol açabilmektedir.

DKA Yönetiminde Hemşirenin Rolü

DKA yönetiminde hemşirelik bakımı, tedavi sürecinin başarısında merkezi bir konuma sahiptir. Hemşirenin sıvı-elektrolit dengesini yakından izlemesi, saatlik kan glukozu takibi yapması ve metabolik parametrelerdeki değişimleri erken dönemde fark etmesi hayati önem taşımaktadır (Anataca & Çelik, 2021). Özellikle potasyum düzeylerindeki ani değişikliklerin izlenmesi, kardiyak komplikasyonların önlenmesi açısından kritik bir sorumluluktur.

Bunun yanı sıra hemşirenin, Kussmaul solunumu gibi yaşamı tehdit eden klinik belirtileri erken tanınması ve sağlık ekibini zamanında bilgilendirmesi, DKA'ya bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında belirleyici rol oynamaktadır (Anataca & Çelik, 2021). DKA yönetimi sürecinde yürütülen etkin hemşirelik bakımı, yalnızca akut dönemin kontrol altına alınmasını değil, aynı zamanda bireyin diyabet özyönetimine yönelik farkındalığının artırılmasını da desteklemektedir.

Sonuç olarak diyabetik ketoasidoz, diyabet özyönetimindeki yetersizliklerin en ağır akut klinik yansımalarından biridir. İnsülin eksikliği, enfeksiyonlar ve yeni tanı süreçleriyle yakından ilişkili olan DKA, erken tanı ve etkin bakım sağlanmadığında yaşamı tehdit eden sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle DKA, diyabet bakımında yalnızca akut bir komplikasyon olarak değil, özyönetimin güçlendirilmesi gerekliliğini açıkça ortaya koyan kritik bir uyarı tablosu olarak ele alınmalıdır.

7. Gelecek Vizyonu: Yapay Zekâ Destekli Sanal Hemşireler

Diyabet özyönetiminde karşılaşılan çok boyutlu zorluklar, sağlık hizmetlerinde yenilikçi ve sürdürülebilir çözümlerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda, yapay zekâ (YZ) teknolojilerinin diyabet bakımına entegrasyonu, bireylere kesintisiz destek sunma potansiyeliyle dikkat çekmektedir. Diyabet yönetimindeki bilgi yükünü hafifletmek, bireysel gereksinimlere duyarlı çözümler üretmek ve 7/24 destek sağlamak amacıyla geliştirilen yapay zekâ destekli sanal hemşireler, geleceğin dijital sağlık uygulamaları arasında önemli bir yer tutmaktadır (Ceviz & Özden, 2025).

Sanal hemşireler, entegre yapay zekâ sistemleri aracılığıyla hastaların klinik verilerini, günlük yaşam alışkanlıklarını ve özyönetim davranışlarını analiz ederek kişiselleştirilmiş sağlık desteği sunmaktadır. Bu sistemler, diyabetli bireyin yalnızca belirli zamanlarda değil, günün her anında desteklenmesini mümkün kılarak geleneksel bakım modellerinin sınırlarını genişletmektedir (Ceviz & Özden, 2025).

Günlük Diyabet Yönetiminde Sanal Hemşirelerin Rolü

Yapay zekâ destekli sanal hemşireler, diyabetin günlük yönetiminde kritik öneme sahip birçok alanda rehberlik sağlamaktadır. Kan şekeri düzeylerinin izlenmesi, ilaç ve insülin uygulamalarına yönelik hatırlatmaların yapılması ve bireyin yaşam tarzına uygun önerilerin sunulması, bu sistemlerin temel işlevleri arasında yer almaktadır (Ceviz & Özden, 2025). Bu tür dijital destekler, diyabetli bireyin sürekli karar verme yükünü azaltarak özyönetim sürecini daha yönetilebilir hale getirmektedir. Özellikle karmaşık tedavi rejimlerine sahip hastalar için sanal hemşireler, hata riskini azaltan destekleyici bir araç olarak öne çıkmaktadır.

Motivasyon, Psikolojik Destek ve Tedaviye Bağlılık

Sanal hemşirelerin diyabet özyönetimine katkısı, yalnızca fizyolojik parametrelerin izlenmesiyle sınırlı değildir. Bu sistemler, bireylerin psikolojik motivasyonlarını destekleyerek tedaviye olan bağlılıklarını güçlendirmektedir (Ceviz & Özden, 2025). Hatırlatıcı mesajlar, olumlu geri bildirimler ve bireyin ilerlemesini görünür kılan dijital geri dönüşler, özyönetim davranışlarının sürdürülebilirliğini artırmaktadır. Bu yönüyle sanal hemşireler, diyabet özyönetiminde sıklıkla karşılaşılan motivasyon kaybı ve tükenmişlik hissine karşı koruyucu bir rol üstlenmektedir.

Sağlık Sistemine Katkı ve Erişilebilirlik

Yapay zekâ destekli sanal hemşireler, bireysel düzeyde sağladıkları faydaların yanı sıra sağlık sistemine de önemli katkılar sunma potansiyeline sahiptir. Bu teknolojiler, sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırarak özellikle yoğun hasta yükü olan sistemlerde bakım sürekliliğini desteklemektedir (Ceviz & Özden, 2025). Rutin izlem ve danışmanlık süreçlerinin dijital ortamda yürütülmesi, sağlık profesyonellerinin iş yükünü azaltırken, kaynakların daha etkin kullanılmasına olanak tanımaktadır. Böylece sanal hemşireler, hem hasta merkezli bakımın güçlendirilmesine hem de sağlık sisteminin verimliliğinin artırılmasına katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak yapay zekâ destekli sanal hemşireler, diyabet özyönetiminin geleceğinde dönüştürücü bir rol üstlenmektedir. Günlük yönetim desteği, motivasyonel güçlendirme ve sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaştırılması gibi çok yönlü katkılarıyla bu sistemler, diyabet bakımında birey merkezli ve sürdürülebilir bir yaklaşımın temel bileşenlerinden biri olmaya adaydır. Sanal hemşirelerin etkin ve etik biçimde entegrasyonu, diyabet özyönetiminin güçlendirilmesinde yeni bir dönemin kapılarını aralayacaktır.

Sonuç

Diyabet özyönetimi; beslenme düzeni, fiziksel aktivite, ilaç ve insülin kullanımı, kan glukoz izlemi ile akut ve kronik komplikasyonların önlenmesini kapsayan çok boyutlu ve dinamik bir süreçtir. Bu sürecin başarısı, bireyin yalnızca bilgi düzeyine değil; psikolojik durumu, sosyal çevresi ve sağlık hizmetlerinden aldığı sürekli desteğe de doğrudan bağlıdır. Diyabetli bireylerin günlük yaşamlarında karşılaştıkları güçlükler, özyönetimin teorik bir gereklilik olmanın ötesinde, ciddi bir davranış ve uyum problemi alanı olduğunu göstermektedir.

Literatürde beslenme ve diyetle uyum güçlüğü ile hipoglisemi korkusu, diyabet özyönetiminin önündeki en büyük engeller arasında öne çıkmaktadır (Ersöz, 2017; Vardar İnkaya & Karadağ, 2016). Beslenme kısıtlamalarının yarattığı psikososyal yük ve hipoglisemiye bağlı morbidite ve mortalite riski, bireylerin glisemik hedeflere ulaşma konusunda çekingen davranmalarına yol

açmaktadır. Bu durum, kısa vadede koruyucu gibi görünse de uzun vadede metabolik kontrolün bozulmasına ve diyabete bağlı komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlamaktadır.

Özyönetimdeki yetersizliklerin en ağır klinik yansımalarından biri olan diyabetik ketoasidoz (DKA), etkin ve sürdürülebilir diyabet bakımının önemini açık biçimde ortaya koymaktadır. İnsülin eksikliği ve tedaviye uyumsuzlukla yakından ilişkili olan bu akut komplikasyon, erken tanı ve etkin bakım sağlanmadığında yaşamı tehdit eden sonuçlara yol açabilmektedir. Bu noktada hemşirelerin sıvı-elektrolit dengesi takibi, kan glukoz izlemi ve klinik belirtilerin erken tanılanmasındaki rolleri, diyabet yönetiminde vazgeçilmez bir konuma sahiptir (Anataca & Çelik, 2021).

Geleneksel bakım yaklaşımlarının yanı sıra dijital sağlık uygulamaları ve yapay zekâ destekli çözümler, diyabet özyönetiminin güçlendirilmesinde yeni bir dönemin kapılarını aralamaktadır. Yapay zekâ destekli sanal hemşirelik uygulamaları, bireylere kişiselleştirilmiş ve sürekli destek sunarak günlük yönetim yükünü azaltmakta, motivasyonu artırmakta ve tedaviye bağlılığı güçlendirmektedir (Ceviz & Özden, 2025). Bu sistemler, aynı zamanda sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırarak sağlık sisteminin verimliliğine katkı sağlama potansiyeline sahiptir.

Sonuç olarak diyabet özyönetiminin etkinliği, birey merkezli bakım anlayışı, yaşam boyu hemşirelik rehberliği ve yenilikçi dijital çözümlerin bütüncül biçimde entegrasyonuna bağlıdır. Psikososyal engellerin dikkate alındığı, komplikasyon risklerinin dengeli biçimde yönetildiği ve teknolojik destekle güçlendirilmiş bir diyabet bakım modeli, bireylerin yaşam kalitesini artırmanın yanı sıra diyabete bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmada kilit bir rol oynayacaktır.

KAYNAKÇA

- Anataca, G., & Çelik, S. (2021). Erişkin hastalarda diyabetik ketoasidoz tedavisi ve hemşirelik yaklaşımları. *JAREN*, 7(3), 151-156.
doi:10.55646/jaren.2021.59354
- Ceviz, A., & Özden, G. (2025). Diyabet yönetiminde yapay zeka destekli sanal hemşirelerin rolü ve geleceği. *Artuklu Health*, (11), 80-87.
doi:10.58252/artukluhealth.1577432
- Ersöz, H. Ö. (2017). *Hipoglisemi ve morbiditeleri*. 53. Ulusal Diyabet Kongresi kapsamında sunulan bildiri, Girne, K.K.T.C.
- Özer, Ş. (2025). Diyabetli evde bakım hastalarında hemşirelik bakımı. F. Özyiğit (Ed.), *Endokrin sisteme multidisipliner yaklaşım* içinde (ss. 149-160). Ankara: Akademisyen Kitabevi.
- Vardar İnkaya, B., & Karadağ, E. (2016). Diyabetli bireyler ve onlara bakım veren hemşirelerin hastalık özyönetim stratejilerine bakışı: Kalitatif bir çalışma. *JournalAgent*, 24(2).



BÖLÜM 3

Gastroenteritlerde Ne Zaman Ampirik Antibiyotik Verelim?

Şimşek Çelik¹ & Pelin Çelik²

GİRİŞ

Diyaire, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte olup, özellikle enfeksiyöz etiyojolojiye bağlı olgularda yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ishali bir bireyin normalinden daha sık ya da 24 saat içinde üç veya daha fazla kez gevşek veya sulu dışkılama olarak tanımlamaktadır (1). Patofizyolojik olarak diyaire, intestinal su emilimindeki azalma ve/veya bağırsak lümenine artmış aktif sıvı sekresyonu sonucunda dışkı su içeriğinin artmasıyla gelişir.

Dizanteri, diyarenin invaziv bir formu olup dışkıda kan veya mukus varlığı ile karakterizedir ve sıklıkla ateş ile karın ağrısının eşlik ettiği daha ağır bir klinik tabloyu yansıtır. Klinik pratikte diyarenin süresi, alta yatan etiyojinin belirlenmesi ve uygun yönetim stratejisinin planlanmasında temel bir ölçüttür. Amerikan Gastroenteroloji Koleji ve uluslararası kılavuzlara göre diyaire; akut (≤ 14 gün), persistan (14–30 gün) ve kronik (≥ 30 gün) olarak sınıflandırılmaktadır. Akut ishal çoğunlukla enfeksiyon kökenli ve kendini sınırlayıcıdır; kronik ishal ise sıklıkla enfeksiyon dışı nedenlere bağlıdır ve ayrıntılı değerlendirme gerektirir (2).

Gastrointestinal enfeksiyonlar, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmekte olup, her yıl yarım milyondan fazla okul öncesi çocuğun ölümüne yol açmaktadır. Gelişmiş ülkelere ise iyileştirilmiş sanitasyon koşullarına rağmen *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC), *Cryptosporidium parvum* ve *Giardia intestinalis* gibi patojenler önemli bir hastalık yükü oluşturmaktadır. Bu etkenlere bağlı enfeksiyöz enteritler, hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (3).

Yetişkinlerde akut ishal olgularının büyük çoğunluğu enfeksiyöz ve kendini sınırlayıcıdır. Bununla birlikte ateş, kanlı veya mukuslu dışkı, yakın zamanda antibiyotik kullanımı ya da hastane yatışı öyküsü bakteriyel etiyojoloji lehine kabul edilmeli ve dikkatli değerlendirilmelidir. Başlıca bakteriyel etkenler arasında *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*,

¹ Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye, ORCID: 0000-0003-1574-235X

² Dr. Öğretim Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sivas, Türkiye, ORCID: 0000 0002 1179 4227

Clostridioides difficile ve *Escherichia coli* yer almakta olup, bu patojenler sepsis, Guillain-Barré sendromu ve HÜS gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Antimikrobiyal tedavi, semptom süresini kısaltmayı ve komplikasyonları önlemeyi amaçlasa da enfeksiyöz ishal olgularının önemli bir kısmı spesifik tedavi gerektirmeden iyileşmektedir. Ayrıca Shiga toksini üreten *E. coli* enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımı HÜS riskini artırabilmektedir (1). Bu nedenle antibiyotik tedavisi, uygun hasta grubunda ve klinik endikasyonlar doğrultusunda uygulanmalıdır.

ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Akut ishal vakalarının büyük çoğunluğu enfeksiyöz nedenlere bağlıdır ve çoğu olguda kendiliğinden düzelme gösterir. Akut enfeksiyöz ishallerin en sık etkenleri virüsler olup, özellikle norovirüs, rotavirüs ve adenovirüsler ön plandadır; bu durum dışkı kültürlerinin yalnızca %1,5-6 oranında pozitif bulunmasıyla da desteklenmektedir. Buna karşın, şiddetli akut ishal olgularında bakteriyel etioloji daha baskındır ve üç günden uzun süren, günde ≥ 4 sulu dışkılama ile seyreden toplum kökenli şiddetli ishali olan erişkinlerde bakteriyel patojen saptanma oranı %86-87'ye kadar çıkabilmektedir (1,2).

Akut enfeksiyöz ishallerin etkenleri arasında *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Shigella* spp., enterotoksijenik ve enterohemorajik *Escherichia coli*, *Clostridioides difficile* gibi bakteriler ile *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora* ve *Entamoeba* gibi protozoalar yer almaktadır (1,2). Protozoal etkenler akut ishali nedenleri arasında daha nadir görülmekle birlikte, özellikle uzamış ve kalıcı ishal tablolarında daha belirgin hale gelmektedir (2,3).

İshal süresi uzadıkça enfeksiyon dışı nedenlerin sıklığı artmakta; kronik ishal olgularında inflamatuvar bağırsak hastalıkları, malabsorpsiyon sendromları ve maligniteler daha önemli hale gelmektedir (1,2).

Enfeksiyöz ishal klinik olarak dört ana patern şeklinde ortaya çıkmaktadır: akut sulu ishal, kanlı ishal (dizanteri), kalıcı sulu ishal ve kalıcı kanlı ishal. Kanlı ishal genellikle kolon mukozasında ülserasyona yol açan enfektif enterokolit sonucu gelişirken, kalıcı sulu ishal tabloları steatore, enteropati ve yetersiz beslenme bulguları ile birlikte seyredebilir (3).

Bazı patojenler klinik paternler arasında geçiş gösterebilir; örneğin *Shigella* spp. ve *Campylobacter jejuni* enfeksiyonları başlangıçta sulu ishal ile ortaya çıkıp ilerleyen süreçte ateş ve kanlı ishal ile dizanteriye dönüşebilir. Benzer şekilde, giardiyazis akut sulu ishal şeklinde başlayarak zamanla malabsorpsiyon bulguları ile seyreden kalıcı bir tabloya ilerleyebilmektedir (3).

Sonuç olarak, ishalin etiyojisi; süresi, klinik paterni, şiddeti ve hastaya ait risk faktörlerine bağlı olarak değişkenlik göstermekte olup, bu heterojen yapı tanıs ve terapötik açıdan önemli bir klinik zorluk oluşturmaktadır.

DEĞERLENDİRME

Akut İshalde Klinik Değerlendirme ve Etiyojije Genel Bakış

Akut ishal, çoğu zaman hafif ve kendini sınırlayan bir klinik tablo olması nedeniyle hastaların önemli bir kısmında tıbbi başvuruya yol açmaz. Bununla birlikte; ateş, kanlı dışkı, şiddetli karın ağrısı, belirgin sıvı kaybı bulguları veya eşlik eden ciddi komorbiditelerin varlığında ayrıntılı klinik değerlendirme gereklidir. Özellikle ileri yaş, bağışıklık baskılanması ve önemli kardiyovasküler hastalık öyküsü olan bireylerde hastaneye yatış ihtiyacı doğabilir (2).

Akut ishalin ilk değerlendirmesi, semptom süresi, dışkı sıklığı ve özellikleri (sulu, kanlı, mukuslu), eşlik eden sistemik bulgular ve sıvı kaybı belirtilerinin sorgulanmasını içeren ayrıntılı bir öykü ile başlar. Beslenme öyküsü, seyahat, mesleki ve çevresel maruziyetler, evcil hayvan teması ve ilaç kullanımı (özellikle antibiyotikler, laksatifler ve NSAİ'ler) etiyojije yönelik önemli ipuçları sağlar (1,2).

Klinik Paternler ve Olası Etkenler

Enfeksiyöz ishal farklı klinik paternler şeklinde ortaya çıkabilir. Akut sulu ishal, özellikle çocuklarda rotavirüs gibi viral etkenlerle ilişkilidir ve genellikle kısa sürede kendini sınırlar. Yetişkinlerde ise enterotoksijenik *Escherichia coli* ve gıda kaynaklı bakteriyel patojenler daha sık görülür. Sıvı ve elektrolit kayıpları hızlı gelişebileceğinden, özellikle bebekler, yaşlılar ve komorbiditesi olan hastalarda dehidratasyon dikkatle değerlendirilmelidir (3).

Akut kanlı ishal (dizanteri), çoğunlukla invaziv bakteriyel patojenler (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, enterohemorajik *E. coli*) veya *Entamoeba histolytica* ile ilişkilidir. Klinik olarak ateş, kramp tarzı karın ağrısı, tenesmus ve dışkıda kan/mukus görülebilir. Bu tablo, enfeksiyöz olmayan inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile karışabileceğinden ayırıcı tanı önemlidir (2, 3).

İnatçı (kalıcı) sulu ishal, özellikle *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* ve *Cyclospora* gibi paraziter etkenlerle ilişkilidir ve malabsorpsiyon, kilo kaybı ve steatore eşlik edebilir. Sürekli kanlı ishal ise daha sıklıkla inflamatuvar bağırsak hastalığı veya kolorektal maligniteyi düşündürmekle birlikte, tüberküloz gibi enfeksiyöz nedenler de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (3).

Laboratuvar ve Mikrobiyolojik Değerlendirme

Akut ishal vakalarının çoğunda rutin laboratuvar testleri gerekli değildir. Ancak hipovolemi, ağır klinik tablo veya yüksek riskli hasta gruplarında serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı önerilir.

Trombositopeni hemolitik üremik sendromu, lökemoid reaksiyon ise Clostridioides difficile enfeksiyonunu düşündürülebilir.

Mikrobiyolojik dışkı testleri; kanlı ishal, yüksek ateş, günde altıdan fazla dışkılama, şiddetli karın ağrısı, ileri yaş, gebelik, bağışıklık baskılanması ve semptomların bir haftadan uzun sürmesi gibi durumlarda endikedir. Rutin dışkı kültürleri en sık Salmonella, Shigella ve Campylobacter'i saptar; E. coli O157:H7 için özel testler gereklidir. Çoklu moleküler dışkı panelleri, bakteriyel, viral ve parazitik etkenleri aynı anda saptayabilmekle birlikte, canlı organizma varlığını her zaman doğrulamadığından klinik korelasyon ve doğrulayıcı kültürler önemlidir. Özellikle halk sağlığı açısından pozitif moleküler test sonuçları kültür ile teyit edilmelidir (1,2).

Özel Durumlar ve Görüntüleme

Hastanede yatıştan sonra gelişen ishallerde rutin dışkı kültürleri yerine C. difficile testi ön planda değerlendirilmelidir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, tipik etkenlere ek olarak Sitomegalovirüs (CMV) ve paraziter enfeksiyonlar da düşünülmeli; gerekli durumlarda endoskopi ve biyopsi planlanmalıdır. Akut ishallerde hastalarda görüntüleme genellikle gerekli değildir; ancak periton bulguları, ileus veya ciddi komplikasyon şüphesi varlığında bilgisayarlı tomografi ile değerlendirme yapılmalıdır (1,2).

AKUT İSHALDE TEDAVİ VE YÖNETİM

1. Genel Yaklaşım ve Sıvı Tedavisi

Akut ishal olgularının büyük çoğunluğu kendini sınırlayıcıdır ve tedavinin temelini sıvı ve elektrolit replasmanı oluşturur. Öncelikli yaklaşım, su, tuz ve glukoz içeren oral rehidratasyon solüsyonları (ORS) ile ağızdan sıvı desteğidir. DSÖ tarafından önerilen veya ticari olarak temin edilen ORS'ler güvenle kullanılabilir. Çocuklarda kusmayı önlemek amacıyla küçük hacimlerde ve sık aralıklarla (1–2 dakikada bir 5 mL) başlanması önerilir (1). Ağızdan sıvı alamayan, şiddetli kusması olan veya orta/şiddetli dehidratasyonu bulunan hastalarda intravenöz sıvı tedavisi gereklidir. Şiddetli hipovolemisi olan erişkinlere başlangıçta 1–2 litre izotonik sıvı hızla verilmelidir; klinik düzelme sağlandığında infüzyon hızı azaltılmalıdır (1,2). Çocuklarda sıvı gereksinimi vücut ağırlığına göre hesaplanmalı; ağır olgularda 20 mL/kg izotonik salin bolusu uygulanmalıdır (1).

2. Beslenme ve Diyet Yaklaşımı

Rehidratasyon sağlandıktan sonra hastalar mümkün olan en kısa sürede beslenmeye teşvik edilmelidir. Rutin diyet kısıtlamaları önerilmemektedir ve anne sütü ile beslenen bebeklerde emzirmeye devam edilmelidir. BRAT diyeti (muz, pirinç, elma püresi ve tost) gibi hafif diyetler bazı hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilse de etkinliklerini destekleyen güçlü kanıtlar bulunmamaktadır

(1). Akut ishal sonrası gelişebilen geçici laktöz malabsorpsiyonu nedeniyle, bazı hastalarda süt ürünleri semptomları artırabilir; bu durumda laktöz içeren gıdalardan geçici olarak kaçınılması uygun olabilir. Yeterli beslenmenin sürdürülmesi, enterosit yenilenmesini desteklemek açısından önemlidir (2).

3. Antibiyotik Tedavisi

Akut ishalde antibiyotik tedavisi çoğu hastada gerekli değildir. Ampirik antibiyotikler; şiddetli hastalık, yüksek ateş, kanlı ishal, invaziv bakteriyel enfeksiyon bulguları veya komplikasyon riski yüksek hastalarda düşünülmelidir (1,2). Hafif ve kanlı olmayan ishal olgularında antibiyotiklerin potansiyel zararları, faydalarından ağır basmaktadır (2).

Şiga toksini üreten *E. coli* (STEC) şüphesinde, hemolitik üremik sendrom riskini artırabileceği için antibiyotiklerden kaçınılmalıdır. Dizanteri veya florokinolon direnci riski olan erişkinlerde azitromisin; diğer olgularda siprofloksasin veya levofloksasin tercih edilebilir (1,2) (Tablo 1). Çocuklarda ampirik tedavi *Shigella*'yı kapsamalı ve üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilmelidir (1).

Belirli etkenlerde (ör. *Clostridioides difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Vibrio cholerae*, *Shigella* türleri) hedefe yönelik antibiyotik tedavisi önerilmektedir (1,3).

Tablo 1. Gastroenteritlerde ampirik antibiyotik tedavisi

Ajan	Sulu (kanlı olmayan) ishal olan hastalar	Dizanteri (görünür kan veya mukuslu ishal) hastaları
Azitromisin	- Üç gün boyunca günde bir kez 500 mg oral yoldan veya - 1 gram (tek doz); bulantıyı azaltmak için iki eşit doza bölünebilir	- Üç gün boyunca günde bir kez 500 mg oral yoldan
Siprofloksasin	- Üç ila beş gün boyunca günde iki kez 500 mg oral yoldan veya 750 mg (tek doz)	- Üç ila beş gün boyunca günde iki kez 500 mg oral yoldan
Levofloksasin	Üç ila beş gün boyunca günde bir kez 500 mg oral yoldan veya 500 mg (tek doz)	Üç ila beş gün boyunca günde bir kez 500 mg oral yoldan

Kotloff ve arkadaşlarının çalışmasında, belirli hasta gruplarında ve klinik durumlarda ampirik antibiyotik tedavisinin önerildiği bildirilmiştir. Buna göre; ateşin $\geq 38,5$ °C olduğu, hipovolemi bulgularının eşlik ettiği, 24 saat içinde ≥ 6 kez sulu dışkılama ile seyreden, şiddetli karın ağrısının bulunduğu orta/şiddetli

ishal olgularında ampirik tedavi düşünölmelidir. Ayrıca iyileşmeyen (persistan) ishal, 3 aydan küçük bebeklerde gelişen ishal, şüpheli sepsis veya yaygın enfeksiyon bulguları, ciddi enterokolit tablosu, immün yetmezliği olan hastalar, hemolitik anemi ve aspleni varlığında ortaya çıkan ishal vakalarında da ampirik antibiyotik tedavisi önerilmektedir (4). Yakın tarihte yayımlanan bir çalışmada, belirli klinik ve hasta özelliklerinin varlığında ishal olgularında ampirik antibiyotik tedavisinin düşünölməsi önerilmektedir. Buna göre; bakteriyel etiyojiden şüphelenilen, şiddetli klinik seyir gösteren, uzamış semptomlarla seyreden, hipovolemi bulguları bulunan, şiddetli karın ağrısı olan, vücut sıcaklığı $\geq 38,5$ °C saptanan hastalarda ampirik tedavi endikasyonu bulunmaktadır. Ayrıca 70 yaş ve üzeri ileri yaş hastalar, kardiyovasküler hastalık gibi ciddi komorbiditeleri olan bireyler ile HIV enfeksiyonu başta olmak üzere immün yetmezliği bulunan hastalarda gelişen ishal olgularında da ampirik antibiyotik tedavisi önerilmektedir (1). İnflamatuvar ishal, genellikle invaziv veya toksin üreten bakteriyel patojenlere bağlı olarak gelişir ve non-inflamatuvar ishallerle kıyasla daha ağır bir klinik seyir gösterir. Bu tablo sıklıkla kanlı dışkılama, yüksek ateş ve belirgin karın ağrısı ile karakterizedir. Kuzey Amerika'da inflamatuvar ishali en sık etkenleri arasında *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Clostridioides difficile*, *Shigella* spp. ve Shiga toksini üreten *Escherichia coli* yer almaktadır. Klinik olarak inflamatuvar ishal bulgularının varlığı (kanlı dışkı, $\geq 38,5$ °C ateş, belirgin karın ağrısı veya üç günden uzun süren semptomlar), orta/şiddetli turist diyaresi, sepsis bulguları ve immünsüpresif hastalarda gelişen ishal olguları, ampirik antibiyotik tedavisinin düşünölməsi gereken başlıca durumlar arasında kabul edilmektedir (5). Bakteriyel etiyojisi laboratuvar veya klinik olarak doğrulanmış akut ishal olgularında antibiyotik tedavisi endikedir. Bununla birlikte, ampirik antimikrobiyal tedavilerin uygun hasta gruplarında yüksek başarı oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Bakteriyel etiyojinin güçlü biçimde olası kabul edilmesi nedeniyle, turist diyaresi olgularında ampirik antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Ayrıca 65 yaş ve üzerindeki bireylerde, immünsüpresif hastalarda, sepsis bulguları olan veya ağır klinik tabloda seyreden ishal olgularında, bakteriyel etiyoji kesin olarak gösterilememiş olsa dahi antibiyotik tedavisinin başlanması tavsiye edilmektedir (6). Ampirik antibiyotik tedavisi, etkenin henüz belirlenemediği durumlarda belirli klinik ve hasta özelliklerinin varlığında önerilmektedir. Buna göre; salgın koşullarında, inflamatuvar ishal bulgularının eşlik ettiği olgularda, sepsis düşündüren klinik belirtiler varlığında ve komplikasyon gelişimi açısından risk faktörleri bulunan hastalarda ampirik antimikrobiyal tedavi düşünölmelidir. Ayrıca turist diyaresi olan yetişkinlerde, prematüre bebeklerde, immünsüpresif bireylerde ve eşlik eden kronik hastalığı bulunan hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi önerilmektedir (7). Bakteriyel etiyojiden şüphelenilen ishal olgularında, belirli klinik ve epidemiyolojik özelliklerin varlığında ampirik antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Bu durumlar arasında dizanterik ishal, ateş ve inflamasyon belirteçlerinde yükselme, uzamış ishal, antibiyotik kullanımı ile ilişkili ishal,

turist diyaresi ve toksik klinik tablo yer almaktadır. Ayrıca üç aydan küçük bebeklerde, şiddetli klinik seyir gösteren olgularda, malnütrisyon varlığında, eşlik eden komorbid hastalıkları bulunan bireylerde ve immünsüpresif hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi düşünülmelidir. Bunun yanı sıra, bakımevleri, hastaneler ve benzeri kapalı kurumlarda gelişen ishal salgınlarında da ampirik tedavi endikasyonu bulunmaktadır (8). Ampirik antibiyotik tedavisi, günde altıdan fazla dışkılama, bir haftadan uzun süren semptomlar, yüksek ateş ve kanlı ishal varlığı gibi ağır klinik bulguların eşlik ettiği olgularda düşünülmelidir. Ayrıca immün yetmezliği bulunan hastalar, ileri yaşlı bireyler ve ciddi komorbiditeleri olan ağır hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Bununla birlikte, turist diyaresi için ampirik antibiyotik tedavisinin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (9). Bakteriyel etiolojiden şüphelenilen ishal olgularında, belirli klinik ve epidemiyolojik özelliklerin varlığında ampirik antibakteriyel tedavinin düşünülmesi önerilmektedir. Bu kapsamda; üç aydan küçük bebeklerde, $\geq 38,5$ °C ateş, belirgin karın ağrısı ve kanlı ishal ile seyreden olgularda ampirik tedavi endikasyonu bulunmaktadır. Ayrıca şiddetli klinik tablo gösteren hastalar, sepsis belirtileri (genel durum bozukluğu, hipotansiyon, taşikardi vb.) bulunan bireyler, immünsüpresif hastalar ve yakın zamanda uluslararası seyahat öyküsü olan kişilerde ampirik antibiyotik tedavisi değerlendirilmelidir. Bunun yanı sıra, Shigella etiolojisinin düşünüldüğü basilli dizanteri tablosu (sık ve az miktarda kanlı dışkılama, ateş, karın krampları ve dizüri) varlığında da ampirik antibakteriyel tedavi önerilmektedir (10).

Semptomatik Tedavi

Ateş veya kanlı dışkısı olmayan erişkin hastalarda loperamid, dikkatli bir şekilde semptom kontrolü amacıyla kullanılabilir. Bununla birlikte, dizanteri şüphesinin bulunduğu olgularda intestinal motiliteyi baskılayan ajanların kullanımı önerilmemekte olup, bu ajanlardan kaçınılmalıdır. Bu tür durumlarda bizmut salisilat alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebilir; ancak klinik etkinliğinin sınırlı olduğu ve potansiyel toksisite riski taşıdığı unutulmamalıdır (2,3).

Pediyatrik hastalarda ise bağırsak motilitesini azaltan ilaçlar ile antiemetik ajanların rutinde kullanımı genellikle önerilmemektedir. Bununla birlikte, ondansetronun tek doz kullanımının çocuklarda kusmayı azaltarak oral rehidrasyonun başarısını artırabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur (3). Rasekadotril ise intestinal sekresyonu azaltarak ishal süresini kısaltabilen bir ajan olup, özellikle çocuk hastalarda güvenli bir seçenek olarak bildirilmektedir; ancak klinik pratikte kullanımı sınırlıdır (2,3).

Ek Tedaviler ve Probiyotikler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), özellikle kaynakları kısıtlı ortamlarda akut ishal geçiren çocuklarda çinko takviyesini önermektedir. Çinko desteğinin, ishal süresini ve şiddetini azalttığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca, A

vitamini eksikliği bulguları saptanan çocuk hastalarda A vitamini replasmanının yapılması önerilmektedir (1).

Probiyotik kullanımına ilişkin veriler incelendiğinde, bazı çalışmalar çocuk hastalarda ishal süresinin kısaltılabileceğini düşündürmekle birlikte, bu etkinin probiyotik suşuna ve uygulama süresine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (2,3). Buna karşın, akut enfeksiyöz gastroenteritli erişkin hastalarda probiyotik kullanımının klinik yarar sağladığına dair yeterli ve tutarlı kanıt bulunmamaktadır (2).

SONUÇ

Akut ishal olgularında antibiyotik tedavisi rutin olarak önerilmemekte olup, tedavi kararı klinik şiddet, inflamatuvar bulgular ve hasta risk profili göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Antibiyotik tedavisi; ateşin $\geq 38,5$ °C olması, hipovolemi bulgularının (koyu renkli veya az idrar, azalmış cilt turgoru, ortostatik hipotansiyon) eşlik etmesi, 24 saat içinde ≥ 6 kez sulu ve şekilsiz dışkılama, şiddetli karın ağrısı varlığı gibi ağır hastalık göstergeleri bulunan olgularda düşünülmalıdır.

Bunun yanı sıra, kanlı veya mukuslu dışkı, belirgin karın ağrısı, semptomların üç günden uzun sürmesi ve ateş varlığı gibi inflamasyon bulgularının saptanması antibiyotik tedavisi açısından önemli klinik belirteçlerdir.

Yüksek riskli hasta gruplarında, 70 yaş ve üzeri bireyler, immün yetmezliği olanlar, eşlik eden kardiyovasküler hastalığı veya inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunanlar ile gebelerde, antibiyotik tedavisine daha düşük eşiklerle yaklaşılmalıdır. Ayrıca, üç aydan küçük bebeklerde, sepsis bulgularının eşlik ettiği durumlarda, bakteriyel etyolojiden güçlü şekilde şüphelenilen olgularda ve turist ishali vakalarında antibiyotik kullanımı klinik olarak uygun kabul edilmektedir.

Sonuç olarak, antibiyotik tedavisi yalnızca klinik ve epidemiyolojik göstergelerin varlığında, olası yarar/risk dengesi gözetilerek uygulanmalı; gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akhondi, H., Goldin, J., & Simonsen, K. A. (2025). Bacterial diarrhea. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
2. LaRocque, R., & Harris, J. B. (2024). Approach to the adult with acute diarrhea in resource-abundant settings. *Last update, 4*.
3. Kelly, P., & Hodges, P. (2024). Infectious diarrhoea. *Medicine, 52*(4), 197-203.
4. Kotloff, K. L. (2022). Bacterial diarrhoea. *Current Opinion in Pediatrics, 34*(2), 147-155.
5. Meisenheimer, E. S., Epstein, C., & Thiel, D. (2022). Acute diarrhea in adults. *American Family Physician, 106*(1), 72-80.
6. Sokic-Milutinovic, A., Pavlovic-Markovic, A., Tomasevic, R. S., & Lukic, S. (2022). Diarrhea as a clinical challenge: general practitioner approach. *Digestive Diseases, 40*(3), 282-289.
7. Ranasinghe, S., & Nic Fhogartaigh, C. (2021). Bacterial gastroenteritis. *Medicine, 49*(11), 687-693.
8. Bruzzese, E., Giannattasio, A., & Guarino, A. (2018). Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. *F1000Research, 7*, 193.
9. Lübbert, C. (2016). Antimicrobial therapy of acute diarrhoea: a clinical review. *Expert review of anti-infective therapy, 14*(2), 193-206.
10. Shane, A. L., Mody, R. K., Crump, J. A., Tarr, P. I., Steiner, T. S., Kotloff, K., ... & Pickering, L. K. (2017). 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clinical Infectious Diseases, 65*(12), e45-e80.



BÖLÜM 4

Kedilerde Diabetes Mellitus

Yalçın AYDIN¹

1. Tanım, Epidemiyoloji ve Önemi

Diabetes mellitus, organizmada kalıcı şekilde hiperglisemi tablosu barındıran, pankreatik β -hücresinde ortaya çıkan disfonksiyon, devamında ise insülin direnci gelişen hayvanlarında birçoğunda sorun teşkil eden bir endokrin hastalıktır. Kedilerde tespit edilen prevalans ortalama 1/225 olup ve toplum temelli çalışmalarda yıllık prevalans 0.39–0.58%, insidans ise yaklaşık %0,14 olarak bildirilmektedir (Waite ve ark., 2025; O'Neill ve ark., 2016).

Kedilerde var olan DM genellikle insan tip 2 DM'ye benzer, periferik insülin direnci ve ilerleyici β -hücre yetmezliği birlikteliği ile seyreder (Gostelow & Hazuchova, 2023; Bloom & Rand, 2014; Rand & Marshall, 2005). Hastalık yakından takip edilip uygun tedavilerle eşlik edildiğinde prognoz genellikle iyi yönelim gösterirken organizmada önemli bir oranda klinik remisyon görülebilir (Bloom & Rand, 2014; Rand & Marshall, 2005; Sparkes ve ark., 2015).

2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Çoğu kedide DM, insan tip 2 DM'ye benzer. Bu benzerlikler obezite, fiziksel inaktivite, ilerleyen yaş, erkek cinsiyet ve genetik yatkınlığın etkileşimiyle hayvanda klinik ortamda gözlemlenir (Gostelow & Hazuchova, 2023; Rand & Marshall, 2005; O'Neill ve ark., 2016; Samaha ve ark., 2020). Bunlarla birlikte gelişen insülin direnci, genetik faktörler aşağıda daha detaylı açıklanmıştır.

•İnsülin direnci ve glukotoksisite: Kronik tablolarla birlikte artış gösteren hiperglisemi ve hiperinsülinemi tabloları sonucu β -hücrelerinde disfonksiyon hızlanır. Bozulan bu fonksiyon sonucu mevcut özelliklere sahip olan hem de obez durum barındıran kedilerde leptin artışı ya da adiponektin azalması ortaya çıkar. Bu tablo erken insülin direncini tetikler (Gostelow & Hazuchova, 2023; Cernat ve ark., 2025). Sonuç olarak gelişen metabolik değişiklikler sonucunda kedilerde insülin direnci gelişir.

•Genetik faktörler: Özellikle kedi ırklarından Burmese ve Burmilla gibi bazılarında DM riski belirgin artmaktadır. Burmese ırklı kedilerde poligenik bir temele sahip olmaları ve eşlik eden lipid metabolizması bozuklukları, β -hücre fonksiyonu ve insülin direnci ile ilişkili etkileşimler gösterilmiştir (Waite ve ark., 2025; O'Neill ve ark., 2016; Samaha ve ark., 2020). Bu etkileşimlere bağlı

¹ Dr. Veteriner Hekim, ORCID: 0000-0001-9582-5600

olarakda diyabet tetiklenmektedir.

• Sonuç olarak bakıldığında genetik yapı, lipit metabolizması bozuklukları, obezite devamında gelişen hücre disfonksiyonları hastalığın temel nedenini teşkil etmektedir.

• Akromegali diabetes mellituslu kedilerin yaklaşık %15–25’inde altta yatan temel etiyojik faktörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu endokrin bozukluk, belirgin insülin direncine yol açarak glisemik kontrolün sağlanmasını güçleştirir ve klinik pratikte yüksek doz insülin gereksinimi ile seyreden, tedavisi zor olguların ortaya çıkmasına neden olur (Scudder & Church, 2024; Niessen ve ark., 2015).

• Hiperadrenokortisizm, güçlü bir insülin direncine neden olan önemli bir endokrin disfonksiyondur ve diyabetik kedilerde kontrolü belirgin şekilde zorlaştırır (Cook & Evans, 2021).

• Pankreatit organizma bozuklukları glukogeneziste etkin rol alması sebebi ile , DM gelişimini kolaylaştırır hem de mevcut diyabetin kedilerde regülasyonunu bozar ve kötü tabloyu tetikler (Xenoulis & Fracassi, 2022).

• Diabetojenik ilaçlar (ör. glukokortikoidler, progestagenler) insülin direncini artırabilir (Gostelow & Hazuchova, 2023; Gilor ve ark., 2016).

Prediyabet kavramı, kedilerde henüz klinik olarak net biçimde tanımlanmış bir olgu değildir. Her ne kadar bazı olgularda hafif glukoz intoleransı ve insülin direnci saptanabilse de, bu durumu güvenilir ve standart bir şekilde ortaya koyabilecek tanı kriterleri günümüzde halen mevcut değildir. (Gostelow & Hazuchova, 2023; Gilor ve ark., 2016). Diyabetik remisyon elde edilse bile, kedilerde glukoz dengesinin tamamen normale döndüğünü söylemek her zaman mümkün değildir. Bu nedenle, hastalık klinik olarak kontrol altına alınmış görünse dahi metabolik hassasiyet sürer ve ilerleyen dönemlerde diyabetin yeniden ortaya çıkma riski göz ardı edilmemelidir (Gostelow & Hazuchova, 2023; Bloom & Rand, 2014; Rand & Marshall, 2005).

3. Risk Faktörleri

3.1. Yapılan Çalışmalarda DM için temel risk faktörleri:

• Yaş, kedilerde diabetes mellitus gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Dokuz yaş ve üzerindeki kedilerde hastalığın görülme olasılığı belirgin şekilde artarken, olguların büyük bir kısmında tanı genellikle 11–12 yaş civarında konulmaktadır. (Guse ve ark., 2025; Waite ve ark., 2025; O’Neill ve ark., 2016; Esteves-Monteiro ve ark., 2025).

• Vücut ağırlığı ve obezite, kedilerde diabetes mellitus gelişiminde belirleyici

risk faktörleri arasında yer almaktadır. Dört kilogramın üzerindeki vücut ağırlığı ve özellikle obezite, hastalık riskini belirgin biçimde artırırken; klinik olarak tanı alan diyabetik kedilerin yaklaşık yarısında obezite ya da geçmişte obezite öyküsü bulunduğu bildirilmektedir. (Guse ve ark., 2025; O'Neill ve ark., 2016; Esteves-Monteiro ve ark., 2025).

•Cinsiyet ve kısırlaştırma durumu da kedilerde diabetes mellitus gelişimini etkileyen faktörler arasındadır. Çeşitli çalışmalarda, erkek kedilerde DM görülme riskinin dişilere kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Guse ve ark., 2025; Waite ve ark., 2025); Kısırlaştırma, obezite aracılığıyla dolaylı risk artışı ile ilişkilidir (Waite ve ark., 2025; O'Neill ve ark., 2016).

•İrk faktörü de kedilerde diabetes mellitus açısından dikkate alınması gereken bir unsurdur. Yapılan çalışmalarda Burmese, Burmilla, Tonkinese ve Norwegian Forest ırklarının diyabet gelişimiyle artmış risk taşıdığı; buna karşılık Bengal ve Ragdoll ırklarında ise hastalığın görülme olasılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir (Waite ve ark., 2025; O'Neill ve ark., 2016; Samaha ve ark., 2020).

4. Klinik Bulgular

4.1. Kedilerde DM'nin klasik klinik belirtileri:

- Polüri–polidipsi
- Polifaji ve kilo kaybı
- Letarji, zayıflama, kötü tüy kalitesi

4.2. İleri veya komplikasyonlu olgularda:

•Diyabetik ketoasidoz (DKA): Kusma, kusma ile artış gösteren dehidrasyon, kedilerde ruh hali değişikliği, depresyon, organizmada ph değişikliği, elektrolit bozuklukları şekillenir (Guse ve ark., 2025; Xenoulis & Fracassi, 2022; Morozenko ve ark., 2022).

•Hipoglisemi: Zayıflık, ataksi, nöbet, koma; çoğunlukla aşırı insülin dozuna bağlıdır (Guse ve ark., 2025; Sparkes ve ark., 2015; Morozenko ve ark., 2022).

•Diyabete bağlı olarak şekillenen organizmada ortaya çıkan hastalıklara bağlı belirtiler: Pankreatit, hepatobiliyer hastalık, hiperkortizolizm, hipertiroidizm, kronik böbrek hastalığıdır. Klinik ortamda gözlemlenen bu hastalık tablolarında diyabet her zaman bir seçenek olarak akılda bulundurulmalıdır (Guse ve ark., 2025; Hafızsha ve ark., 2025; Cook & Evans, 2021; Xenoulis & Fracassi, 2022).

•Gastrointestinal değişiklikler: Son çalışmalar, DM'li kedilerin çoğunda mide, duodenum ve jejunum duvar kalınlığında artış ve histopatolojik olarak kas tabakası hipertrofisi, inflamasyon ve kollajen birikimi tespit edilmiştir (Esteves-Monteiro ve

ark., 2025).

5. Tanı

Kedilerde diabetes mellitus tanısında hayvan sahipleri ve klinik hekimlerine hastalığın takibi konusunda çok iş düşmektedir. Genellikle klinik bulgular birçok hastalıkla benzer sonuçlar gösterse de laboratuvar bulguları hastalığın tanısında vazgeçilmez öneme sahiptir. Tam kan sayımından serum biyokimya analizleri, hormon değerleri bizi tanıya götürebilir. Daha geniş kapsamda anlatmak gerekirse:

5.1. Laboratuvar Değerlendirme

Tanı temel olarak persistan hiperglisemi ve glukozüri varlığına dayanır (Bloom & Rand, 2014; Sparkes ve ark., 2015).

*Kan glukozu değerlendirmesinde, stres hiperglisemisinin kedilerde oldukça yaygın görülmesi tanısal süreci güçleştirmektedir. Bu nedenle tek bir yüksek glukoz ölçümü diabetes mellitus tanısı koymak için yeterli kabul edilmez; tanının desteklenmesi amacıyla tekrarlayan ölçümlerin yapılması ya da eş zamanlı fruktozamin düzeylerinin değerlendirilmesi klinik gözlemlerde akla gelebilecek tercih olur (Bloom & Rand, 2014; Behrend ve ark., 2018; Sparkes ve ark., 2015).

*Fruktozamin düzeyi, son 1–3 haftalık döneme ait ortalama glisemik durumu yansıtan bir göstergedir. Bu özelliği sayesinde, kronik hipergliseminin ortaya konulmasında ve diabetes mellituslu kedilerde tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde klinik açıdan önemli ve pratik bir parametre olarak kullanılmaktadır (Guse ve ark., 2025; Bloom & Rand, 2014; Behrend ve ark., 2018).

*İdrar analizi, diyabetik kedilerin değerlendirilmesinde tamamlayıcı ve önemli bir basamaktır. Bu inceleme ile glukozüri varlığı, ketonürinin saptanması yoluyla diyabetik ketoasidoz (DKA) olasılığı ve eşlik eden idrar yolu enfeksiyonlarının bulunup bulunmadığı birlikte değerlendirilerek hastalığın seyri hakkında daha bütüncül bir görüş elde edilir (Bloom & Rand, 2014; Behrend ve ark., 2018; Morozenko ve ark., 2022).

*Biyokimya: Diyabetli kedilerde karaciğer önemli oranda etkilenerek enzim değerlerinde artış, hiperlipidemi, azotemi gibi DM ile ilişkili değişiklikler sık görülür (Guse ve ark., 2025; Bloom & Rand, 2014).

5.2. Hormon ve spesifik testler:

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 olan (IGF-1) düzeyinin tespiti, hipofiz bezinden aşırı büyüme hormonu (somatotropin) salgılanmasıyla karakterize edilen hipersomatotropizmin taranması için gerçekleştirilen çalışmalarda sık tercih edilip güvenilir sayılan bir biyokimyasal belirteç olarak yerini alır. Büyüme

hormonunun karaciğer üzerindeki uyarıcı etkisi sonucunda sentezlenen IGF-1, dolaşımında daha stabil seyretmesi ve gün içi dalgalanmalardan daha az etkilenmesi nedeniyle, hastalığın varlığını ve aktivitesini yansıtmada klinik açıdan yüksek tanısal değere sahiptir. Diabetes mellitus tanısı alan kedilerde serum IGF-1 düzeylerinin yüksek tespit edildiği olguların yaklaşık dörtte birinde hipersomatotropizmin eşlik edebileceğini düşündürmekte ve bu durum altta yatan etiyolojik nedenlerin ortaya konulması açısından klinik değerlendirmede yol gösterici bir bulgu olarak kabul edilmektedir (Guse ve ark., 2025; Scudder & Church, 2024; Niessen ve ark., 2015).

TT4 ölçümü, özellikle ileri yaşlı kedilerde diabetes mellitusla birlikte seyredebilecek hipertiroidizmi dışlamak amacıyla değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım, klinik tablonun doğru yorumlanması ve eşlik eden endokrin hastalıkların gözden kaçırılmaması açısından önem taşımaktadır (Guse ve ark., 2025). Cobalamin: Düşük düzeyler sık olup, ek takviye gerektirebilir (Guse ve ark., 2025).

- Cobalamin (vitamin B12) düzeyleri ise diyabetik kedilerde sıklıkla düşük bulunabilmekte ve bu durum gastrointestinal fonksiyonları ile genel metabolik durumu olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle, düşük değerlerin saptandığı olgularda takviye gereksinimi gündeme gelmekte ve tedavi planına eklenmesi önerilmektedir (Guse ve ark., 2025).

6. Ayırıcı Tanı ve Sınıflandırma

İnsan tıbbında kullanılan etiyoloji temelli diabetes mellitus sınıflandırması, günümüzde kedilere de uyarlanarak kullanılmaktadır. Klinik olguların büyük bir bölümü, patofizyolojik özellikleri nedeniyle tip 2 diyabete benzer bir tablo altında değerlendiriliyordu. Hipersomatotropizm ve hiperkortizolizm gibi endokrinopatilerle ilişkili sekonder diyabet formları ayrı bir başlık altında tanımlanmaktadır (Gostelow & Hazuchova, 2023; Scudder & Church, 2024; Gilor ve ark., 2016; Cook & Evans, 2021; Niessen ve ark., 2015).

Bu ayrım yalnızca kavramsal bir sınıflandırma farkı değildir. Gözlemlenen prognoz ve klinik görüntünün doğru değerlendirilmesi ve uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından da büyük önem teşkil etmektedir. Özellikle altta yatan nedenin hipofiz kaynaklı bir patoloji ise tedavi seçeneği olarak cerrahi veya radyoterapi akla gelecek ilk yöntem sayılırken hastalık için takip ve kontrolün önemli olduğu unutulmamalıdır. (Scudder & Church, 2024; Gilor ve ark., 2016; Cook & Evans, 2021; Niessen ve ark., 2015).

7. Yönetim İlkeleri

Uluslararası Kedi Bakımı Kuruluşu (iCatCare) ve Uluslararası Kedi Hekimliği Derneği (ISFM) ile Amerikan Hayvan Hastaneleri Birliği (AAHA) tarafından yayımlanan en güncel kılavuzlar kedilerde şeker hastalığının (diabetes

mellitus) nasıl yönetilmesi gerektiğini, tedavide ulaşılmaması amaçlanan temel hedefleri ve kedinin yaşam kalitesini artırmak için dikkat edilmesi gereken noktaları açık ve anlaşılır bir şekilde tanımlamaktadır. Bu kılavuzlara göre tedavinin öncelikli amacı, yalnızca kan glukozunu düşürmek değil; hastalığın klinik etkilerini kontrol altına alan, güvenli ve sürdürülebilir bir yaklaşım benimsemektir. Ortaya çıkan klinik tablo da değerleri stabil hale getirmek örnek verilecek olursa gereğinden fazla su tüketimi, bazı durumlarda obezite bazende de kilo kaybı, idrar yapmada artış devamında ise ortaya çıkabilecek olan ketoasidoz tablosunu ortadan kaldırmaktır (Taylor ve ark., 2025; Behrend ve ark., 2018; Sparkes ve ark., 2015).

Bu doğrultuda, tedavide hedeflenen temel unsurlar şunlardır:

- Klinik belirtilerin azaltılması veya mümkünse tamamen ortadan kaldırılması,
- Hipoglisemi riskinden kaçınılarak güvenli bir glisemik kontrolün sağlanması,
- Uygun olgularda diyabetik remisyonun hedeflenmesi,

Hem kedi hem de sahip açısından uzun vadede uygulanabilir, pratik ve sürdürülebilir bir tedavi protokolünün oluşturulması.

10. İnsülin Tedavisi

İnsülin, kedilerde klinik olarak ortaya çıkan diabetes mellitusun tedavisinde merkezde yer alan en temel yaklaşımdır. Kan şekeri dengesinin sağlanabilmesi ve kedinin günlük yaşam kalitesinin korunabilmesi insülinin doğru şekilde seçilip düzenli uygulanmasına bağlıdır (Taylor ve ark., 2025).

Uzun etkili insülin preparatları, kedilerde diabetes mellitusun günlük tedavisinde en çok başvurulan ve en güvenilir seçenekler arasında veteriner hekimler yaygın kullanır. Protamin çinko insülin (PZI), glargin ve detemir, çoğu kedide kan şekeri dalgalanmalarını daha dengeli bir şekilde kontrol etmeye yardımcı olduğundan ve uygun koşullar sağlandığında diyabetik remisyon şansını artırabilir (Sparkes ve ark., 2015).

Tedaviye genellikle vücut ağırlığına göre düşük bir dozla başlanır. Genel olarak bakıldığında 0,25–0,5 IU/kg, günde iki kez ve yemle birlikte deri altına uygulanır. Uygulanan bu tedavilerde etkiler belirli bir süre sonra kliniğe yansımakta bu sebepten dolayı da dozların biranda ya da büyük adımlarla değiştirilmemesini gerekmektedir (Taylor ve ark., 2025).

Tedavinin izlenmesi sürecinde, kan glukoz eğrileri ya da sürekli glukoz ölçüm sistemleri (CGM) giderek klinisyen hekimler tarafından daha sık tercih

edilmektedir. Bu yöntemlerin kullanımının artmasında ana faktör gün boyunca kan şekerinin nasıl seyrettiğini ayrıntılı biçimde göstermesi, tedavinin daha bilinçli ve güvenli şekilde yönlendirilmesi olarak bilinir (Taylor ve ark., 2025; Guse ve ark., 2025).

Ayrıca, evde yapılan kan şekeri ölçümleri ve kedinin günlük davranışları ile klinik belirtilerinin dikkatle izlenmesi, hem stresin azaltılmasına katkı sağlar hem de daha iyi bir glisemik kontrolle ilişkilidir. Bu süreçte kedi sahibinin tedaviye aktif katılımı, uzun vadede başarılı ve sürdürülebilir bir diyabet yönetiminin en önemli unsurlarından biri olarak öne çıkar (Taylor ve ark., 2025; Behrend ve ark., 2018; Sparkes ve ark., 2015).

Klinik uygulamalarda, diyabet tanısı konmuş kedilerin önemli bir bölümünde hastalığın başlangıç tablosunu dikkatli izlenmelidir. Nitekim yapılan bir çalışmada, diyabetik kedilerin yalnızca yaklaşık %20'sinde bu durum iyi takip edilmiş olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (Guse ve ark., 2025). Bu olgularda poliüri ve polidipsinin devam etmesi, kilo kaybı, artmış iştah (polifaji) ile birlikte yüksek fruktozamin düzeylerinin saptanması, genellikle yetersiz glisemik kontrolün en sık karşılaşılan klinik göstergeleri olarak öne çıkmaktadır (Guse ve ark., 2025).

8. Diyet ve Vücut Ağırlığı Yönetimi

Diyet, hem glisemik kontrol hem de hastalığın iyi yönde ilerlemesi olasılığı açısından kritik önemdedir.

Düşük karbonhidrat ve yüksek protein içeriğine sahip diyetler, özellikle uzun etkili insülin preparatlarıyla birlikte uygulandığında, kedilerde diyabetik azalım olasılığını anlamlı ölçüde artırabilmektedir. Bu beslenme yaklaşımı, kedilerin doğal metabolik yapısına daha uygun olması nedeniyle glisemik dalgalanmaların azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Bloom & Rand, 2014; Rand & Marshall, 2005; Sparkes ve ark., 2015).

Öte yandan, obez diyabetik kedilerde yavaş ve kontrollü bir kilo kaybı, insülin direncinin azaltılmasında önemlidir. Kedilerde kilo kaybının çok hızlı gerçekleşmesi, diyabetik ketoasidoz (DKA) ya da hepatik lipidoz gibi ciddi komplikasyonların gelişme riskini artırabileceğinden, bu durumdan özellikle kaçınılması gerekmektedir. Bu nedenle kilo yönetimi, dikkatli planlanmış ve yakından izlenen bir süreç olarak ele alınmalıdır (Gostelow & Hazuchova, 2023; Bloom & Rand, 2014; Cernat ve ark., 2025).

9. Oral ve Yeni Ajanlar

Son yıllarda, kedilerde diabetes mellitus tedavisinde sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri ve GLP-1 analogları gibi yeni

farmakolojik ajanların kullanımı giderek daha fazla araştırılmaktadır. Bu ajanlar, özellikle klasik tedavi yaklaşımlarına yanıtın sınırlı kaldığı olgularda alternatif veya destekleyici seçenekler olarak gündeme gelmektedir (Taylor ve ark., 2025; Cernat ve ark., 2025; Marques ve ark., 2025).

SGLT2 inhibitörlerinin, bazı kedilerde insülin gereksinimini azaltabildiği ve hatta seçilmiş olgularda monoterapi olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Ancak bu ajanların kullanımı diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ciddi komplikasyonlarla da ilişkilendirilmiştir. Bu durum, tedavi sürecinde dikkatli olunması gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır (Taylor ve ark., 2025; Marques ve ark., 2025).

Bu nedenle, SGLT2 inhibitörlerinin kullanıldığı olgularda yakın kan glukozu ve keton takibi, elektrolit ile asit-baz dengesinin düzenli izlenmesi ve olası komplikasyonlara karşı hızlı müdahale edilebilecek klinik olanakların bulunması zorunlu kabul edilmektedir. Bu ajanlar, ancak deneyimli kliniklerde ve dikkatle seçilmiş olgularda değerlendirilmesi gereken tedavi seçenekleri olarak öne çıkmaktadır (Taylor ve ark., 2025; Marques ve ark., 2025).

10. Komplikasyonlar

Diyabetli kedilerde izlem sürecinde akut komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar, hastalığın kontrolünü belirgin biçimde zorlaştırabilmektedir. Bu nedenle klinik yaklaşımın yalnızca kan glukozu değerlerine odaklanması yeterli değildir; kedinin genel durumu ve eşlik eden patolojiler birlikte değerlendirilmelidir.

Diyabetik ketoasidoz (DKA), diyabetes mellitusa bağlı olarak ortaya çıkan en ağır ve derhal müdahale edilmesi gereken klinik tablolardan biridir. β -hidroksibutirat düzeyinin 2,4 mmol/L sınırının üzerine çıkması, metabolik asidoz gelişimine karşı organizmanın yüksek düzeyde yatkınlık gösterdiğini ortaya koymaktadır (Guse ve ark., 2025; Xenoulis & Fracassi, 2022). Tedavinin temelini, yoğun sıvı tedavisi, elektrolit ve asit-baz dengesinin düzeltilmesi ve kısa etkili insülinin kontrollü infüzyon şeklinde uygulanması oluşturur. Klinisyenlerin çok sık karşılabileceği bu tablo, hayvan sağlığı ve diyabete bağlı ortaya çıkan kötü tablonun daha yakından gözlem altına alınmasını şart koşar (Behrend ve ark., 2018; Xenoulis & Fracassi, 2022; Marques ve ark., 2025).

Hipoglisemi, çoğunlukla aşırı insülin dozuna, iştahsızlığa ya da eşlik eden hastalıklar veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişir ve hızlı müdahale gerektiren bir durumdur. Bu gibi olgularda insülin dozunun azaltılması, acil glukoz desteği sağlanması ve bazı durumlarda insülin uygulamasının geçici olarak durdurulması gerekebilir (Sparkes ve ark., 2015; Morozenko ve ark., 2022).

Diyabetli kedilerde eşlik eden komorbiditeler, glisemik kontrolü doğrudan etkileyen önemli faktörlerdir. Pankreatit, insülin yanıtını öngörülemez hâle getirerek diyabetin regülasyonunu zorlaştırır ve özellikle DKA ile birlikte seyrettiğinde mortalite riskini artırır (Xenoulis & Fracassi, 2022). Hipersomatotropizm, yüksek ve değişken insülin gereksinimiyle seyreden, ancak klinik pratikte sıklıkla gözden kaçabilen bir altta yatan neden olup; bu nedenle uygun olgularda IGF-1 düzeylerinin taranması önerilmektedir (Guse ve ark., 2025; Scudder & Church, 2024; Niessen ve ark., 2015). Hiperkortizolizm ise diyabetin regülasyonunu bozan bir diğer endokrin bozukluktur ve tanı sürecinde özgül hormon testleri ile adrenal veya hipofizer görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasını gerektirir (Cook & Evans, 2021).

Bunlara ek olarak, hepatobiliyer hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği ve gastrointestinal sistemle ilişkili yapısal ya da fonksiyonel bozukluklar, diyabet tedavisinin standart protokollerle yürütülmesini güçleştirir. Bu nitelikteki olgularda, tedavi stratejisinin bireysel hasta özellikleri dikkate alınarak yapılandırılması ve sürecin düzenli klinik takip ile devam ettirilmesi zorunludur. (Hafızsha ve ark., 2025; Xenoulis & Fracassi, 2022; Esteves-Monteiro ve ark., 2025; Morozenko ve ark., 2022).

11. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri Özeti

Kedilerde Diabetes Mellitus: Epidemiyoloji ve Riskler

Özellik / Risk Faktörü	Bulgular (özet)	Citations
Yıllık prevalans	%0.39–0.58;yaklaşık 1/200– 1/250 kedi	(Waite ve ark., 2025; O'Neill ve ark., 2016)
Yıllık insidans	%0.14	(Waite ve ark., 2025)
Tipik tanı yaşı	1–12 yıl	(Guse ve ark., 2025; Waite ve ark., 2025; O'Neill ve ark., 2016; Esteves-Monteiro ve ark., 2025)
Obezite	DM'li kedilerin ~%50'si fazla kilolu/obez	(Guse ve ark., 2025; O'Neill ve ark., 2016; Esteves-Monteiro ve ark., 2025)
Erkek cinsiyet	Çoğu çalışmada artmış risk	~2 kat(Guse ve ark., 2025; Waite ve ark., 2025)
Yüksek riskli ırklar	Burmese, Tonkinese, Forest	Burmilli,(Waite ve ark., 2025; O'Neill ve ark., 2016; NorwegianSamaha ve ark., 2020)
Düşük riskli ırklar	Bengal, Ragdoll	(Waite ve ark., 2025)

Şekil 1. Kedilerde diyabetin temel epidemiyolojik özellikleri.

12. Prognoz ve Diabetik Remisyon

Diyabet tanısı konulan kedilerin önemli bir bölümünde, uygun insülin preparatının seçilmesi, düşük karbonhidratlı bir diyetin uygulanması ve erken dönemde başlanan, sıkı bir tedavi yaklaşımı ile iyi glisemik kontrol sağlanabilmekte ve hatta klinik remisyon elde edilebilmektedir (Bloom & Rand, 2014; Rand & Marshall, 2005; Sparkes ve ark., 2015). Bu durum, doğru yönetildiğinde diyabetin her zaman ilerleyici ve kontrolsüz bir hastalık olmak zorunda olmadığını göstermektedir.

Bununla birlikte, remisyon elde edilen kedilerde bile hastalığın tamamen ortadan kalktığını söylemek mümkün değildir. Altta yatan insülin direnci ve pankreatik β -hücre rezervindeki kayıp çoğu olguda devam eder ve bu durum, relaps riskinin yüksek kalmasına yol açar (Gostelow & Hazuchova, 2023; Bloom

& Rand, 2014).

Daha geniş popülasyonları kapsayan çalışmalarda ise, diyabet tanısından sonraki ilk üç yıl içinde kedilerin yaklaşık yarısının yaşamını yitirdiği, bu olguların önemli bir kısmında ötenazi uygulandığı bildirilmiştir. Dikkat çekici olarak, erken mortalitenin bir bölümünün tanıdan sonraki ilk günler veya haftalar içinde gerçekleştiği belirtilmektedir. Bu bulgular, diyabetli kedilerde erken tanı, hızlı stabilizasyon ve sahip desteğinin prognoz üzerindeki belirleyici rolünü açıkça ortaya koymaktadır (Waite ve ark., 2025).

13. Sonuç

Kedilerde diabetes mellitus olgusu çok yönlü ve önemli olmasına yanı sıra klinik ortamda, uygun tedavilerle kontrol altına alınması mümkün endokrin disfonksiyonu olarak bilinir. Günümüzde klinik tedavilerde uzun etkili insülinler, düşük karbonhidrat–yüksek proteinli diyetler, yakın klinik takibi ve gözlemlene ve altta yatan komorbiditelerin tanınması ile hem yaşam kalitesinin iyileştirilebileceğini hem de anlamlı oranda remisyon sağlanabileceğini göstermektedir (Taylor ve ark., 2025; Bloom & Rand, 2014; Behrend ve ark., 2018; Rand & Marshall, 2005; Sparkes ve ark., 2015).

14. Kaynaklar

- Behrend, E., Holford, A., Lathan, P., Rucinsky, R., & Schulman, R. (2018). 2018 AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *54*, 1–21. <https://doi.org/10.5326/jaaha-ms-6822>
- Bloom, C., & Rand, J. (2014). Feline diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *16*, 205–215. <https://doi.org/10.1177/1098612X14523187>
- Cernat, L., Daina, S., & Macri, A. (2025). From fat to facts: The potential of adipokine and insulin dosing in obese feline patients. *Frontiers in Animal Science*. <https://doi.org/10.3389/fanim.2025.1637154>
- Cook, A., & Evans, J. (2021). Feline comorbidities: Recognition, diagnosis and management of the cushingoid diabetic. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *23*, 4–16. <https://doi.org/10.1177/1098612X20979507>
- Esteves-Monteiro, M., Baptista, C., Cardoso-Coutinho, D., Landolt, C., Dias-Pereira, P., & Duarte-Araújo, M. (2025). Exploring gastrointestinal health in diabetic cats: Insights from owner surveys, ultrasound, and histopathological analysis. *Veterinary Sciences*, *12*. <https://doi.org/10.3390/vetsci12060529>
- Gilor, C., Niessen, S., Furrow, E., & DiBartola, S. (2016). What's in a name? Classification of diabetes mellitus in veterinary medicine and why it matters. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *30*, 927–940. <https://doi.org/10.1111/jvim.14357>
- Gostelow, R., & Hazuchova, K. (2023). Pathophysiology of prediabetes, diabetes, and diabetic remission in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.02.001>
- Guse, B., Langenstein, J., Bauer, N., & Hazuchova, K. (2025). Signalment, clinicopathological findings, management practices and comorbidities in cats with diabetes mellitus in Germany: A cross-sectional study of 144 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *27*. <https://doi.org/10.1177/1098612X241303303>
- Hafizsha, N., Agung, N., Nurfadhilah, E., & Fitriana, R. (2025). Clinical presentation and diagnostic findings in a cat with diabetes mellitus and hepatic-biliary disorders. *The International Journal of Tropical Veterinary and Biomedical Research*. <https://doi.org/10.21157/ijtvbr.v9i2.43956>
- Marques, P., Mendoza, B., Dias, M., Carvalho, M., Niessen, S., & Leal, R. (2025). Clinical management of euglycemic ketoacidosis in a cat with congenital diabetes mellitus treated with insulin and dapagliflozin. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. <https://doi.org/10.1111/vec.13458>
- Morozenko, D., Vashchyk, Y., Zakhariyev, A., Seliukova, N., Berezhnyi, D., & Glielbova, K. (2022). Diabetes mellitus in domestic cats: Clinical cases from

- veterinary practice. *ScienceRise: Biological Science*.
<https://doi.org/10.15587/2519-8025.2022.266536>
- Niessen, S., Forcada, Y., Mantis, P., Lamb, C., Harrington, N., Fowkes, R., Korbonits, M., Smith, K., & Church, D. (2015). Studying cat (*Felis catus*) diabetes: Beware of the acromegalic imposter. *PLoS ONE*, *10*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127794>
- O'Neill, D., Gostelow, R., Orme, C., Church, D., Niessen, S., Verheyen, K., & Brodbelt, D. (2016). Epidemiology of diabetes mellitus among cats attending primary-care veterinary practices in England. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *30*, 964–972.
<https://doi.org/10.1111/jvim.14365>
- Rand, J., & Marshall, R. (2005). Diabetes mellitus in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *35*, 211–224.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.10.001>
- Samaha, G., Wade, C., Beatty, J., Lyons, L., Fleeman, L., & Haase, B. (2020). Mapping the genetic basis of diabetes mellitus in the Australian Burmese cat (*Felis catus*). *Scientific Reports*, *10*. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76166-3>
- Scudder, C., & Church, D. (2024). Hypersomatotropism-induced diabetes in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *26*.
<https://doi.org/10.1177/1098612X241226690>
- Sparkes, A., Cannon, M., Church, D., Fleeman, L., Harvey, A., Hoenig, M., Peterson, M., Reusch, C., Taylor, S., & Rosenberg, D. (2015). ISFM consensus guidelines on the practical management of diabetes mellitus in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *17*, 235–250.
<https://doi.org/10.1177/1098612X15571880>
- Taylor, S., Cannon, M., Church, D., Fleeman, L., Fracassi, F., Gilor, C., Mott, J., & Niessen, S. (2025). iCatCare 2025 consensus guidelines on the diagnosis and management of diabetes mellitus in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *27*. <https://doi.org/10.1177/1098612X251399103>
- Waite, O., Gostelow, R., Wright, E., Jepson, R., Brodbelt, D., & O'Neill, D. (2025). Frequency, risk factors, and mortality for diabetes mellitus in cats under primary veterinary care in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *39*. <https://doi.org/10.1111/jvim.70161>
- Xenoulis, P., & Fracassi, F. (2022). Clinical perspective on diabetes mellitus and pancreatitis in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *24*, 651–661.
<https://doi.org/10.1177/1098612X221106355>



BÖLÜM 5

Yara Bakımında Yenilikçi Cihazlar ve Tedaviler

Sevgi Gezer Akyol¹

1. Giriş

Yara bakımı, bireyin yaşam kalitesini, morbidite ve mortalite oranlarını doğrudan etkileyen önemli bir sağlık alanıdır (Guo & DiPietro, 2010). Özellikle yaşlı nüfusun artması, diyabet, vasküler hastalıklar ve uzun süreli immobilité gibi durumların yaygınlaşması kronik yara prevalansını belirgin biçimde artırmıştır. Bası yaraları, diyabetik ayak ülserleri ve venöz ülserler hem hasta hem de sağlık sistemi açısından ciddi bir klinik ve ekonomik yük oluşturmaktadır (Falanga, 2005).

Geleneksel yara bakım yaklaşımları, akut yaralarda çoğu zaman yeterli olmakla birlikte kronik yaralarda sınırlı etki gösterebilmektedir. Kronik yaraların kompleks patofizyolojisi, standart pansuman ve bakım yöntemlerinin ötesinde, hedefe yönelik ve ileri teknolojik uygulamaların geliştirilmesini zorunlu hale getirmiştir (Eming, Martin & Tomic-Canic, 2014).

Son yıllarda yaşanan teknolojik ilerlemeler, yara bakımında daha hızlı iyileşme, enfeksiyon kontrolünün güçlendirilmesi ve hasta konforunun artırılmasına yönelik yenilikçi çözümler sunmaktadır. Özellikle evde bakım hizmetlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte, uygulanabilirliği yüksek, izlenebilirliği kolay ve bakım süreçlerini standardize eden yenilikçi yara bakım cihazları ve tedavi yaklaşımları ön plana çıkmıştır (Armstrong et al., 2017).

2. Yara İyileşmesinin Fizyolojisi ve Kronikleşme Mekanizmaları

Yara iyileşmesi, organizmanın doku bütünlüğünü yeniden sağlamak amacıyla başlattığı karmaşık, çok aşamalı ve dinamik bir biyolojik süreçtir (Gurtner et al., 2008). Bu süreç; **hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon (remodelling)** olmak üzere dört temel evrede gerçekleşir. Evreler birbirini izleyen ancak çoğu zaman iç içe geçen mekanizmalarla ilerler ve bu evrelerin herhangi birinde meydana gelen aksaklıklar, yara iyileşmesinin gecikmesine veya yaranın kronikleşmesine yol açabilir (Guo & DiPietro, 2010).

Hemostaz evresi, yaranın oluşmasını takiben saniyeler içinde başlar ve temel amacı kanamayı durdurmaktır. Trombosit aktivasyonu ve fibrin pıhtı oluşumu bu evrenin temel bileşenleridir. Aynı zamanda trombositlerden salınan büyüme

¹ Öğr. Gör., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Gölhisar, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Evde Hasta, Bakımı Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye, ORCID: 0000-0002-8444-5298

faktörleri ve sitokinler, inflamasyon ve proliferasyon evrelerinin başlatılmasında kritik rol oynar (Gurtner et al., 2008).

İnflamasyon evresi, genellikle ilk 1–3 gün içerisinde belirgin hale gelir. Bu evrede nötrofiller ve makrofajlar yara bölgesine göç ederek bakterileri, nekrotik dokuyu ve yabancı materyalleri temizler. Akut inflamasyon yara iyileşmesi için gerekli olmakla birlikte, bu sürecin uzaması kronik yara gelişiminin en önemli nedenlerinden biridir. Kronik yaralarda sürekli inflamatuvar hücre aktivitesi, proteazların artışı ve büyüme faktörlerinin baskılanması doku onarımını olumsuz etkilemektedir (Falanga, 2005; Bjarnsholt et al., 2008).

Proliferasyon evresi, fibroblastların aktive olduğu, granülasyon dokusunun oluştuğu ve anjiyogenezin gerçekleştiği dönemdir. Bu aşamada epitel hücrelerinin migrasyonu ile yara yüzeyinin kapanması hedeflenir. Kronik yaralarda fibroblast fonksiyonlarının azalması, kollajen sentezindeki yetersizlik ve yeni damar oluşumunun sınırlı olması proliferasyon evresinin etkinliğini önemli ölçüde azaltmaktadır (Eming et al., 2014).

Maturasyon (remodelling) evresi, haftalar hatta aylar sürebilen uzun bir dönemdir. Bu evrede kollajen lifleri yeniden düzenlenir, doku dayanıklılığı artar ve yara dokusu fonksiyonel olarak güçlenir. Kronik yaralarda ise inflamasyonun devam etmesi ve hücresel yanıtların bozulması nedeniyle bu evreye çoğu zaman tam olarak geçilemez ve yara iyileşmesi yarım kalır (Guo & DiPietro, 2010).

Yaranın kronikleşmesinde yalnızca hücresel mekanizmalar değil, sistemik ve çevresel faktörler de belirleyicidir. Yaşlı bireylerde, hücresel proliferasyon kapasitesinin azalması, epidermal yenilenmenin yavaşlaması, kollajen sentezindeki bozulma ve immün yanıtın zayıflaması yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Buna ek olarak yaşlanmaya bağlı dolaşım bozuklukları ve çoklu kronik hastalıkların varlığı, iyileşme sürecini daha da karmaşık hale getirmektedir (Guo & DiPietro, 2010; Falanga, 2005).

Diyabetik bireylerde ise hiperglisemiye bağlı mikrovasküler hasar, periferik nöropati ve enfeksiyonlara yatkınlık kronik yara gelişimini önemli ölçüde artırmaktadır. Duyusal kayıp nedeniyle yaranın geç fark edilmesi, basınç ve travmanın devam etmesi iyileşme sürecini geciktirmektedir. Ayrıca diyabetik bireylerde doku oksijenlenmesinin azalması ve inflamatuvar yanıtın düzensizliği, yaranın kronikleşmesinde kritik rol oynamaktadır (Falanga, 2005).

Bunun yanı sıra yetersiz beslenme, protein ve vitamin eksiklikleri, sigara kullanımı, immobilité ve basınç gibi faktörler yara iyileşmesini olumsuz etkileyen diğer önemli unsurlar arasında yer almaktadır (Guo & DiPietro, 2010). Bu nedenle yara iyileşmesinin fizyolojisinin doğru anlaşılması, kronik yaraların önlenmesi ve yenilikçi cihazlar ile tedavi yaklaşımlarının etkin biçimde uygulanabilmesi açısından temel bir gerekliliktir.

3. Yara Bakımında Yenilikçi Cihazlar

Yara bakımında kullanılan yenilikçi cihazlar, iyileşme sürecini hızlandırmayı, enfeksiyon riskini azaltmayı ve bakımın standardizasyonunu sağlamayı amaçlamaktadır. Özellikle kronik yaralarda, geleneksel pansuman yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda teknolojik cihazlar önemli klinik avantajlar sunmaktadır. Bu cihazlar, yara yatağının optimal fizyolojik koşullarda tutulmasına katkı sağlarken aynı zamanda sağlık profesyonellerine objektif ve izlenebilir değerlendirme olanağı sunmaktadır (University of California, Santa Cruz, 2025).

Teknolojik gelişmelerle birlikte yara bakımında kullanılan cihazlar yalnızca tedavi edici değil, aynı zamanda önleyici ve izleyici bir rol de üstlenmiştir. Özellikle yaşlı bireyler, diyabetik hastalar ve uzun süreli immobilitateye maruz kalan bireylerde bu cihazların kullanımı, bakım kalitesinin artırılmasında önemli bir yere sahiptir (Gefen, 2020).

3.1. Negatif Basıncılı Yara Tedavisi (Negative Pressure Wound Therapy – NPWT)

Negatif basıncılı yara tedavisi (NPWT), yara yatağına kontrollü ve sürekli ya da aralıklı negatif basınç uygulanması esasına dayanan ileri bir yara bakım yöntemidir. Bu yöntem ilk kez Argenta ve Morykwas tarafından tanımlanmış olup, günümüzde kronik ve kompleks yaraların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Morykwas et al., 1997).

NPWT sistemleri genellikle yara yatağına yerleştirilen özel köpük veya gazlı bez, hava geçirmez örtü ve vakum ünitesinden oluşmaktadır. Uygulanan negatif basınç sayesinde yara yatağındaki fazla eksüda uzaklaştırılmakta, ödem azalmakta ve lokal kan dolaşımı artırılmaktadır. Aynı zamanda mekanik gerilim yoluyla hücresel proliferasyon uyarılmakta ve granülasyon dokusu oluşumu hızlandırılmaktadır (Morykwas et al., 1997).

Klinik çalışmalarda NPWT'nin bası yaraları, diyabetik ayak ülserleri, cerrahi yaralar ve travmatik yaralarda iyileşme süresini kısalttığı, enfeksiyon oranlarını azalttığı ve yara kapanma oranlarını artırdığı gösterilmiştir (Güneş, Eren & Sabuncu, 2019). Son yıllarda geliştirilen taşınabilir ve daha küçük NPWT cihazları, bu tedavi yönteminin evde bakım ortamında da güvenli ve etkin biçimde uygulanabilmesini mümkün kılmıştır. Ancak cihazın doğru kullanımı, uygun basınç ayarları ve hasta ile bakım verici eğitimi tedavinin başarısı açısından kritik öneme sahiptir.

3.2. Akıllı Yara Örtüleri ve Gelişmiş Pansuman Teknolojileri

Akıllı yara örtüleri, geleneksel pansumanlardan farklı olarak yalnızca yaranın kapatılmasını değil, yara ortamının aktif olarak izlenmesini ve düzenlenmesini hedefleyen yenilikçi ürünlerdir. Bu örtüler; hidrokolloid, hidrojel, alginat ve

gümüş içeren yapılarla birlikte sensör teknolojilerini bir araya getirmektedir (Banerje et al., 2015).

Sensörlü akıllı pansumanlar, yara ortamındaki pH değişikliklerini, sıcaklık artışını ve eksüda miktarını izleyerek enfeksiyon gelişimini erken dönemde saptamaya olanak tanımaktadır. Bu sayede pansuman değişim sıklığı bireyselleştirilebilmekte ve gereksiz müdahalelerin önüne geçilebilmektedir (Mostafalu et al., 2018). Özellikle yaşlı ve hassas bireylerde pansuman sıklığının azaltılması, hasta konforunu artıran önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Akıllı yara örtülerinin dijital sağlık sistemleriyle entegre edilebilmesi, yara bakımında izlenebilirliği ve bakım sürekliliğini güçlendiren önemli bir yenilik olarak değerlendirilmektedir (Mostafalu et al., 2018).

3.3. Basıncı Önleyici ve Pozisyon Destekleyici Teknolojiler

Bası yaralarının önlenmesi ve tedavisinde kullanılan yenilikçi cihazlar, özellikle uzun süreli yatak istirahati olan bireyler için büyük önem taşımaktadır. Akıllı yatak sistemleri, basıncı vücut yüzeyine daha eşit dağıtarak riskli bölgelerde doku hasarını azaltmayı hedeflemektedir. Bazı sistemler, hastanın pozisyonunu otomatik olarak değiştirebilmekte veya bakım vericilere pozisyon değişikliği konusunda uyarılar gönderebilmektedir (EPUAP, NPIAP & PPIA, 2019).

Akıllı minderler ve oturma destek sistemleri, özellikle tekerlekli sandalye kullanan bireylerde bası yarası riskini azaltmada etkili olmaktadır. Bu teknolojilerin kullanımı, evde bakım ve uzun süreli bakım kurumlarında bası yarası insidansının azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Gefen, 2020).

3.4. Elektriksel Stimülasyon ve Ultrason Destekli Cihazlar

Elektriksel stimülasyon cihazları, hücresel düzeyde doku onarımını destekleyen yenilikçi yöntemler arasında yer almaktadır. Bu cihazlar, hücre migrasyonunu arttırarak granülasyon dokusu oluşumunu hızlandırmakta ve inflamatuvar yanıtı modüle etmektedir. Özellikle kronik ve iyileşmesi gecikmiş yaralarda tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (Kloth, 2014).

Düşük frekanslı ultrason cihazları ise yara yatağındaki nekrotik dokunun uzaklaştırılmasına yardımcı olmakta ve mikrosirkülasyonu artırarak iyileşme sürecini desteklemektedir. Diyabetik ayak ülserleri ve kronik venöz ülserlerde yapılan çalışmalarda, ultrason destekli tedavilerin yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Ennis & Millman, 2005a).

3.5. Evde Bakımda Yenilikçi Cihazların Kullanımı

Evde bakım hizmetlerinin yaygınlaşması, yara bakımında kullanılan cihazların taşınabilir, kullanıcı dostu ve güvenli olmasını zorunlu hale getirmiştir. Yenilikçi yara bakım cihazlarının ev ortamında etkin şekilde kullanılabilmesi için

hasta ve bakım vericilere yönelik yapılandırılmış eğitim programlarının planlanması büyük önem taşımaktadır (Armstrong et al., 2017).

Ayrıca bu cihazların multidisipliner ekip tarafından düzenli olarak değerlendirilmesi, olası komplikasyonların erken saptanmasına ve bakım sürecinin bireyselleştirilmesine katkı sağlamaktadır. Yenilikçi cihazların uygun hasta seçimi ile kullanılması, özellikle kronik yara yönetiminde bakım kalitesini ve klinik sonuçları belirgin biçimde iyileştirmektedir.

4. Yenilikçi Tedavi Yaklaşımları

Yara bakımında yenilikçi tedavi yaklaşımları, klasik pansuman ve destekleyici bakım yöntemlerinin ötesine geçerek hücresel ve moleküler düzeyde iyileşmeyi hedeflemektedir. Özellikle kronik yaralarda, iyileşme sürecinin fizyolojik olarak kesintiye uğraması nedeniyle bu yaklaşımlar önemli bir tedavi alternatifi sunmaktadır. Yenilikçi tedaviler, doku rejenerasyonunu hızlandırmayı, inflamasyonu modüle etmeyi ve enfeksiyon riskini azaltmayı amaçlamaktadır (Guo & DiPietro, 2010).

Bu tedavi yaklaşımları; biyolojik ürünler, rejeneratif tıp uygulamaları, enerji temelli tedaviler ve tamamlayıcı biyoteknolojik yöntemleri kapsamaktadır. Multidisipliner bir bakış açısıyla değerlendirildiğinde, yenilikçi tedaviler yara bakımında bireyselleştirilmiş ve kanıta dayalı uygulamaların geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Falanga, 2005).

4.1. Büyüme Faktörleri ve Biyolojik Ajanlar

Büyüme faktörleri, yara iyileşmesinin farklı evrelerinde hücre proliferasyonu, migrasyonu ve anjiyogenezi düzenleyen önemli biyolojik moleküllerdir. Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), yara iyileşmesinde en sık incelenen büyüme faktörleri arasında yer almaktadır (Barrientos et al., 2008).

Topikal olarak uygulanan rekombinant PDGF'nin, diyabetik ayak ülserlerinde yara kapanma oranlarını artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, büyüme faktörlerinin etkinliği; yara yatağının durumu, enfeksiyon varlığı ve hastanın sistemik özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Steed et al., 2006). Bu nedenle biyolojik ajanların kullanımında hasta seçimi ve düzenli klinik değerlendirme büyük önem taşımaktadır.

4.2. Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp Uygulamaları

Kök hücre tedavileri, yara iyileşmesinde rejeneratif kapasitenin artırılmasına yönelik en umut verici yenilikçi yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Mezenkimal kök hücreler (MKH), antiinflamatuvar etkileri, anjiyogenezi destekleyici özellikleri ve doku onarımını hızlandırıcı potansiyelleri nedeniyle kronik yara tedavisinde yoğun ilgi görmektedir (Dash et al., 2009).

Kök hücrelerin doğrudan yara yatağına uygulanması veya biyomateryallerle birlikte kullanılması, doku yenilenmesini destekleyerek iyileşme süresini kısaltabilmektedir. Ancak bu tedavilerin klinik uygulamaya yaygın biçimde girebilmesi için uzun dönem sonuçların ve maliyet-etkinlik analizlerinin yapılması gerekmektedir (Duscher et al., 2016).

4.3. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), hastanın basınçlı bir ortamda yüksek konsantrasyonda oksijen solunması esasına dayanmaktadır. Bu tedavi yöntemi, doku oksijenasyonunu artırarak fibroblast aktivitesini, kollajen sentezini ve anjiyogenezi desteklemektedir (Thom, 2011).

HBOT özellikle diyabetik ayak ülserleri, radyasyon hasarına bağlı yaralar ve iyileşmesi gecikmiş kronik yaralarda destekleyici bir tedavi olarak kullanılmaktadır. Yapılan sistematik derlemelerde, uygun hasta grubunda uygulandığında HBOT'nin yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (Kranke et al., 2015). Ancak tedavinin maliyeti, erişilebilirliği ve hasta uyumu gibi faktörler klinik karar sürecinde dikkate alınmalıdır.

4.4. Lazer ve Fotobiyomodülasyon Tedavileri

Düşük seviyeli lazer tedavisi (Low-Level Laser Therapy – LLLT) ve fotobiyomodülasyon uygulamaları, hücrel metabolizmayı uyararak yara iyileşmesini destekleyen enerji temelli tedavilerdir. Bu yöntemler, mitokondriyal aktiviteyi artırarak hücre proliferasyonu ve doku rejenerasyonunu teşvik etmektedir (Hamblin, 2016).

Fotobiyomodülasyonun kronik yaralarda inflamasyonu azalttığı, ağrıyı hafiflettiği ve granülasyon dokusu oluşumunu desteklediği bildirilmektedir. Non-invaziv olması ve yan etki riskinin düşük olması, bu tedavilerin özellikle yaşlı ve hassas bireylerde tercih edilmesini sağlamaktadır (Avcı et al., 2013).

4.5. Platelet Zengin Plazma (PRP) Uygulamaları

Platelet zengin plazma (PRP), hastanın kendi kanından elde edilen ve yüksek konsantrasyonda trombosit içeren biyolojik bir üründür. PRP, içerdiği büyüme faktörleri sayesinde doku onarımını ve hücrel yenilenmeyi desteklemektedir (Manole et al., 2023).

Kronik venöz ülserler, diyabetik ayak yaraları ve bası yaralarında yapılan çalışmalarda PRP uygulamalarının yara iyileşmesini hızlandırdığı ve iyileşme oranlarını artırdığı bildirilmiştir. Ancak PRP uygulamalarında kullanılan hazırlama yöntemleri ve protokoller arasındaki farklılıklar, tedavi sonuçlarının standardizasyonunu zorlaştırmaktadır (Carter et al., 2011).

4.6. Yenilikçi Tedavilerin Klinik ve Evde Bakım Uygulamalarındaki Yeri

Yenilikçi tedavi yaklaşımlarının etkinliği, yalnızca kullanılan yöntemle değil; hastanın genel sağlık durumu, yara özellikleri ve bakım sürecinin bütüncül olarak yönetilmesine bağlıdır. Evde bakım ortamında bu tedavilerin uygulanabilmesi için uygun hasta seçimi, sağlık profesyonellerinin eğitimi ve düzenli izlem büyük önem taşımaktadır (Armstrong et al., 2017).

Multidisipliner ekip çalışması ve kanıta dayalı protokoller, yenilikçi tedavilerin güvenli ve etkili şekilde uygulanmasını desteklemektedir. Bu yaklaşımlar, özellikle kronik yaraların yönetiminde bakım kalitesini artıran ve hasta yaşam kalitesini iyileştiren önemli araçlar olarak değerlendirilmektedir.

5. Dijital Sağlık ve Yapay Zekâ Destekli Yara Bakımı

Dijital sağlık uygulamaları ve yapay zekâ (YZ) temelli sistemler, yara bakımında değerlendirme, izlem ve tedavi süreçlerinde köklü bir dönüşüm sağlamaktadır. Özellikle kronik yaraların uzun süreli izlem gerektirmesi, bireyselleştirilmiş bakım ihtiyacı ve sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan güçlükler, dijital çözümlerin önemini artırmaktadır. Dijital teknolojiler; yara iyileşme sürecinin objektif olarak izlenmesine, erken komplikasyonların saptanmasına ve bakımın standardize edilmesine olanak tanımaktadır (Topol, 2019).

Yara bakımında dijital sağlık uygulamaları; tele-sağlık sistemleri, mobil sağlık (mHealth) uygulamaları, akıllı sensörler ve yapay zekâ destekli karar destek sistemlerini kapsamaktadır. Bu teknolojiler, özellikle evde bakım hizmetlerinde süreklilik ve kalite açısından önemli avantajlar sunmaktadır (Armstrong et al., 2017).

5.1. Tele-sağlık ve Uzaktan Yara İzlemi

Tele-sağlık uygulamaları, sağlık profesyonellerinin hastaları uzaktan değerlendirmesine ve izlemesine olanak tanıyan dijital sistemlerdir. Yara bakımında tele-sağlık; yara görüntülerinin dijital ortamda paylaşılması, iyileşme sürecinin düzenli olarak izlenmesi ve bakım planlarının uzaktan güncellenmesini mümkün kılmaktadır (Smith et al., 2020).

Uzaktan yara izleme sistemleri, özellikle kırsal bölgelerde yaşayan, hareket kısıtlılığı olan veya uzun süreli bakım gereksinimi bulunan bireyler için erişilebilirliği artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda tele-sağlık destekli yara bakımının, yüz yüze bakım hizmetlerine benzer klinik sonuçlar sağladığı ve hasta memnuniyetini arttırdığı bildirilmiştir (Caffery et al., 2018).

5.2. Mobil Sağlık (mHealth) Uygulamaları

Mobil sağlık uygulamaları, akıllı telefon ve tabletler aracılığıyla yara bakımına yönelik veri toplama, izleme ve eğitim süreçlerini desteklemektedir. Bu uygulamalar sayesinde yara boyutu, eksüda miktarı ve iyileşme süreci düzenli olarak kayıt altına alınabilmekte ve sağlık profesyonelleriyle paylaşılabilir (Chan et al., 2018).

mHealth uygulamaları, hastaların ve bakım vericilerin yara bakımına aktif katılımını teşvik etmekte, bakım uyumunu artırmakta ve öz-yönetim becerilerini desteklemektedir. Özellikle kronik yarası olan bireylerde, düzenli geri bildirim sağlayan mobil uygulamaların bakım kalitesini olumlu yönde etkilediği belirtilmektedir (Bashshur et al., 2014).

5.3. Akıllı Sensörler ve Dijital Yara İzleme Sistemleri

Akıllı sensör teknolojileri, yara bakımında objektif ve sürekli veri elde edilmesini sağlayan yenilikçi araçlar arasında yer almaktadır. Bu sensörler; yara ortamındaki sıcaklık, pH, nem ve oksijen düzeylerini ölçerek enfeksiyon riskinin erken dönemde saptanmasına olanak tanımaktadır (Mostafalu et al., 2018).

Sensör destekli dijital yara örtüleri, pansuman değişim zamanının optimize edilmesini ve gereksiz müdahalelerin azaltılmasını sağlamaktadır. Bu durum hem hasta konforunu artırmakta hem de sağlık hizmetlerinde maliyet etkinliğine katkı sunmaktadır (Banerjee et al., 2015).

5.4. Yapay Zekâ Destekli Görüntü Analizi ve Karar Destek Sistemleri

Yapay zekâ ve makine öğrenmesi algoritmaları, yara görüntülerinin analiz edilerek yara tipinin sınıflandırılması, iyileşme hızının tahmin edilmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle derin öğrenme tabanlı sistemler, yara boyutu ölçümü ve doku tipi analizinde yüksek doğruluk oranları sunmaktadır (Goyal et al., 2020).

YZ destekli karar destek sistemleri, sağlık profesyonellerine klinik karar süreçlerinde rehberlik ederek hata riskini azaltmakta ve bakımın standardizasyonunu desteklemektedir. Bu sistemler, kronik yaraların erken dönemde riskli seyir göstermesini öngörebilmekte ve uygun müdahalelerin zamanında planlanmasına katkı sağlamaktadır (Esteva et al., 2019).

5.5. Dijital Sağlık Uygulamalarının Evde Bakım Hizmetlerindeki Rolü

Evde bakım hizmetlerinde dijital sağlık ve yapay zekâ uygulamaları, bakımın sürekliliğini ve güvenliğini artıran önemli araçlar olarak öne çıkmaktadır. Uzaktan izlem sistemleri, bakım vericilerin iş yükünü azaltırken sağlık profesyonellerine gerçek zamanlı veri sunmaktadır (Armstrong et al., 2017).

Yaşlı bireylerde ve kronik hastalığı olan gruplarda dijital çözümler, bakımın kişiselleştirilmesine olanak tanımakta ve hastaneye yatış oranlarının

azaltılmasına katkı sağlamaktadır. Ancak bu teknolojilerin etkin kullanımı için dijital okuryazarlık, veri güvenliği ve etik ilkelerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir (Topol, 2019).

5.6. Etik, Hukuki ve Klinik Değerlendirme Boyutu

Dijital sağlık ve yapay zekâ uygulamalarının yara bakımında kullanımı, beraberinde etik ve hukuki sorumlulukları da getirmektedir. Hasta verilerinin gizliliği, veri güvenliği ve algoritmik kararların şeffaflığı bu alanda dikkat edilmesi gereken temel unsurlardır (WHO, 2021).

Ayrıca yapay zekâ destekli sistemlerin klinik kararların yerini değil, sağlık profesyonellerinin kararlarını destekleyici bir araç olarak kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır. Klinik deneyim ve insani yaklaşım, dijital teknolojilerle birlikte değerlendirilmelidir (Esteva et al., 2019).

6. Sonuç ve Öneriler

Yara bakımı alanında son yıllarda yaşanan teknolojik ve bilimsel gelişmeler, kronik yara yönetiminde önemli bir paradigma değişimine işaret etmektedir. Bu bölümde ele alınan yenilikçi cihazlar, ileri tedavi yaklaşımları ve dijital sağlık uygulamaları; yara iyileşmesini yalnızca lokal bir süreç olarak değil, bireyin biyolojik, psikososyal ve çevresel özellikleriyle bütüncül biçimde ele alan modern bir yaklaşımı temsil etmektedir.

Yenilikçi yara bakım cihazları ve tedavi yöntemleri, özellikle bası yaraları, diyabetik ayak ülserleri ve vasküler kökenli kronik yaralarda iyileşme süresini kısaltmakta, enfeksiyon riskini azaltmakta ve hasta yaşam kalitesini artırmaktadır. Negatif basınçlı yara tedavisi, akıllı pansumanlar, biyolojik ve rejeneratif tedaviler ile oksijen temelli yaklaşımlar; kanıta dayalı uygulamalar doğrultusunda kullanıldığında klinik sonuçlar üzerinde anlamlı katkılar sağlamaktadır. Bununla birlikte bu teknolojilerin etkinliği, uygun hasta seçimi, doğru endikasyon ve sağlık profesyonellerinin bilgi ve becerileri ile doğrudan ilişkilidir.

Evde bakım hizmetlerinin giderek yaygınlaşması, yara bakımında yenilikçi teknolojilerin rolünü daha da önemli hale getirmiştir. Taşınabilir cihazlar, uzaktan izlem sistemleri ve yapay zekâ destekli dijital çözümler; özellikle yaşlı, mobilitesi kısıtlı ve kronik hastalığı bulunan bireylerde bakım sürekliliğini güçlendirmektedir. Evde bakım ortamında bu teknolojilerin kullanımı, hastane yatışlarının ve bakım maliyetlerinin azalmasına katkı sağlarken, hasta ve bakım vericilerin sürece aktif katılımını da desteklemektedir.

Dijital sağlık ve yapay zekâ uygulamaları, yara bakımında değerlendirme ve izlem süreçlerini daha objektif ve öngörülebilir hale getirme potansiyeline sahiptir. Ancak bu teknolojilerin klinik uygulamalara entegrasyonunda veri güvenliği, etik sorumluluklar ve sağlık profesyonellerinin karar verme yetkisinin

korunması temel ilkeler olarak gözetilmelidir. Yapay zekâ destekli sistemlerin, klinik kararların yerini alan değil, karar süreçlerini destekleyen araçlar olduğu unutulmamalıdır.

Politika düzeyinde değerlendirildiğinde, kronik yara bakımının sağlık sistemleri üzerindeki ekonomik ve insani yükü göz önünde bulundurularak yenilikçi teknolojilerin ulusal sağlık politikalarına entegre edilmesi önem taşımaktadır. Evde bakım hizmetlerinin güçlendirilmesi, geri ödeme sistemlerinin yenilikçi yara bakım cihazları ve tedavilerini kapsayacak şekilde düzenlenmesi ve sağlık profesyonellerine yönelik sürekli eğitim programlarının desteklenmesi bu alanda öncelikli adımlar arasında yer almalıdır.

Sonuç olarak, yara bakımında yenilikçi cihazlar, ileri tedavi yaklaşımları ve dijital sağlık uygulamaları; multidisipliner, bireyselleştirilmiş ve kanıta dayalı bakım anlayışı ile birleştirildiğinde kronik yara yönetiminde sürdürülebilir ve etkili çözümler sunmaktadır. Gelecekte yapılacak klinik araştırmalar ve politika destekleri ile bu teknolojilerin yaygınlaşması, özellikle evde bakım hizmetlerinde bakım kalitesinin artırılmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Armstrong, D. G., Boulton, A. J. M., & Bus, S. A. (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*, 376(24), 2367–2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
- Avcı, P., Gupta, A., Sadasivan, M., Vecchio, D., Pam, Z., Pam, N., & Hamblin, M. R. (2013). Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: Stimulating, healing, restoring. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 32(1), 41–52.
- Banerjee, J., Das Ghatak, P., Roy, S., Khanna, S., Hemann, C., Deng, B., ... Sen, C. K. (2015). Silver-zinc redox-coupled electroceutical wound dressing disrupts bacterial biofilm. *PLoS ONE*, 10(3), e0119539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119539>
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(5), 585–601.
- Bashshur, R. L., Shannon, G. W., Smith, B. R., Alverson, D. C., Antoniotti, N., Barsan, W. G., Yellowlees, P. (2014). The empirical foundations of telemedicine interventions in primary care. *Telemedicine and e-Health*, 20(5), 342–375. <https://doi.org/10.1089/tmj.2014.0040>
- Bjarnsholt, T., Kirketerp-Møller, K., Jensen, P. Ø., Madsen, K. G., Phipps, R., Krogfelt, K., Høiby, N., & Givskov, M. (2008). Why chronic wounds will not heal: A novel hypothesis. *Wound Repair and Regeneration*, 16(1), 2–10.
- Caffery, L. J., Smith, A. C., & Wade, V. (2018). Telehealth interventions for chronic disease management: A systematic review. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 24(5), 356–364. <https://doi.org/10.1177/1357633X17730415>
- Carter, A. S., Messinger, D. S., Stone, W. L., Celimli, S., Nahmias, A. S., & Yoder, P. (2011). A randomized controlled trial of Hanen's *More Than Words* in toddlers with early autism symptoms. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(7), 741–752.
- Chan, S., Torous, J., Hinton, L., & Yellowlees, P. (2018). Mobile tele-mental health: Increasing applications and a move to hybrid models of care. *Healthcare*, 2(2), 220–233. <https://doi.org/10.3390/healthcare2020220>
- Dash, N. R., Dash, S. N., Routray, P., Mohapatra, S., & Mohapatra, P. C. (2009). Targeting nonhealing ulcers of lower extremity in human through autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Rejuvenation Research*, 12(5), 359–366. <https://doi.org/10.1089/rej.2009.0872>
- Duscher, D., Barrera, J., Wong, V. W., Maan, Z. N., Whittam, A. J., Januszzyk, M., & Gurtner, G. C. (2016). Stem cells in wound healing: The future of

- regenerative medicine? A mini-review. *Gerontology*, 62(2), 216–225.
<https://doi.org/10.1159/000381877>
- Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 6(265), 265sr6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>
- Ennis, R. H., & Millman, J. (2005a). *Cornell critical thinking test, Level X* (5th ed.). Seaside, CA: The Critical Thinking Company.
- 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. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0316-z>
- European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Basınç Ülserlerinin/Yaralarının Önlenmesi ve Tedavisi: Hızlı Başvuru Kılavuzu 2019. (Türkçe versiyon). Emily Haesler (Ed.). EPUAP/NPIAP/PPPIA: 2019.
- Falanga, V. (2005). Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *The Lancet*, 366(9498), 1736–1743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67700-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67700-8)
- Gefen, A., Alves, P., Ciprandi, G., Coyer, F., Milne, C. T., Ousey, K., Ohura, N., Waters, N., & Worsley, P. (2020). Device-related pressure ulcers: SECURE prevention. *Journal of Wound Care*, 29(Suppl 2a), S1–S52. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.Sup2a.S1>
- Goyal, M., Reeves, N. D., Davison, A. K., Rajbhandari, S., & Spragg, J. (2020). Fully convolutional networks for diabetic foot ulcer segmentation. *Medical Image Analysis*, 54, 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.media.2019.04.004>
- Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219–229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453(7193), 314–321. <https://doi.org/10.1038/nature07039>
- Güneş, A. E., Eren, M. A., & Sabuncu, T. (2019). Negatif basınçlı yara tedavisinin diyabetik ayak ülseri iyileşmesi üzerine etkileri: Tek merkez deneyimi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16(1), 148–153.
- Hamblin, M. R. (2016). Shining light on the head: Photobiomodulation for brain disorders. *BBA Clinical*, 6, 113–124. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.09.002>
- Kloth, L. C. (2014). *Electrical stimulation technologies for wound healing*. *Advances in Wound Care*, 3(2), 81–90. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0459>

- Kranke, P., Bennett, M. H., Martyn-St James, M., Schnabel, A., Debus, S. E., & Weibel, S. (2015). Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(6), CD004123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004123.pub4>
- Manole, C. G., Soare, C., Ceafalan, L. C., Voiculescu, V. M., & Nowsheen, S. (Ed.). (2023). Dermatolojide trombosiz açısından zengin plazma: Cilt onarımı ve yenilenmesinin hücresel mekanizmasına dair yeni bulgular. *Life*, 14(1), 40. <https://doi.org/10.3390/life14010040>
- Morykwas, M. J., Argenta, L. C., Shelton-Brown, E. I., & McGuirt, W. (1997). Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment: Animal studies and basic foundation. *Annals of Surgery*, 226(6), 553–562. <https://doi.org/10.1097/00000637-199706000-00001>
- Mostafalu, P., Tamayol, A., Rahimi, R., Ochoa, M., Khalilpour, A., Kiaee, G., Yazdi, I. K., Bagherifard, S., Dokmeci, M. R., Ziaie, B., Sonkusale, S. R., & Khademhosseini, A. (2018). Smart bandage for monitoring and treatment of chronic wounds. *Small*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/smll.201703509>
- Smith, A. C., Thomas, E., Snoswell, C. L., Haydon, H., Mehrotra, A., Clemensen, J., & Caffery, L. J. (2020). Telehealth for global emergencies: Implications for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Telemedicine and Telecare*, 26(5), 309–313. <https://doi.org/10.1177/1357633X20916567>
- Steed, D. L., Attinger, C., Colaizzi, T., Crossland, M., Franz, M., Harkless, L., Johnson, A., Moosa, H., Robson, M., Serena, T., Sheehan, P., Veves, A., & Wiersma-Bryant, L. (2006). Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 14(6), 680–692. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00176.x>
- Thom, S. R. (2011). Hyperbaric oxygen: Its mechanisms and efficacy. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 127(Suppl. 1), 131S–141S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f8e2bf>
- Topol, E. (2019). *Deep medicine: How artificial intelligence can make healthcare human again*. New York, NY: Basic Books.
- University of California, Santa Cruz. (2025, September 24). AI-powered smart bandage heals wounds 25% faster. Retrieved from <https://www.sciencedaily.com>
- World Health Organization. (2021). *Ethics and governance of artificial intelligence for health*. Geneva: World Health Organization.



BÖLÜM 6

Endüstri 4.0 Teknolojilerinin İş Sağlığı ve Güvenliği Süreçlerine Entegrasyonu: Scopus Tabanlı Sistemik Derleme ve Kanıt Haritalama

Yakup Tarcan¹

Giriş

Endüstri 4.0, üretim ve hizmet süreçlerinde sensörleşme, bağlantılılık ve veri temelli karar verme kapasitesini artıran bir dönüşüm dalgası olarak tanımlanmaktadır. Nesnelerin interneti, siber-fiziksel sistemler, bulut ve uç bilişim, büyük veri analitiği, yapay zekâ ve robotik gibi bileşenler, iş süreçlerini daha izlenebilir ve otomatik hale getirmektedir. Bu dönüşüm, verimlilik ve kalite hedeflerini desteklerken çalışma ortamının tehlike profilini de yeniden şekillendirmektedir. Tehlikeler artık yalnızca fiziksel maruziyetler üzerinden değil, insan-makine etkileşimi, yazılım temelli kontrol, uzaktan izleme ve veri güvenliği gibi unsurlar üzerinden de değerlendirilmektedir. Üretimde insan-robot işbirliğinin yaygınlaşması, yetkisiz erişim veya beklenmedik hareket gibi senaryolarda fiziksel temas ve çarpışma risklerini gündeme getirmektedir. Benzer biçimde, sensör ve kamera temelli izleme sistemleri proaktif uyarı ve hızlı müdahale kapasitesi sağlarken çalışan mahremiyeti, veri güvenliği ve sorumluluk paylaşımı gibi konuları İş Sağlığı ve Güvenliği (İSG) gündeminin merkezine taşımaktadır.

Uluslararası literatürde Endüstri 4.0'ın İSG üzerindeki etkisini değerlendiren sistemik derlemeler, kanıt tabanının büyüdüğünü fakat ampirik saha çalışmalarının görece sınırlı kaldığını göstermektedir. Zorzenon vd. (2022), PRISMA yaklaşımına dayalı sistemik derlemede 59 çalışmayı incelemekte ve Endüstri 4.0 teknolojilerinin daha güvenli çalışma ortamı, daha sağlıklı çalışan profili ve mesleki risklerin azaltılması gibi olumlu çıktılarla ilişkilendirilebildiğini raporlamaktadır. Aynı derleme, teknoloji kullanımının stres, yorgunluk, hastalıklar, kas-iskelet sistemi sorunları ve psikososyal riskler gibi olumsuz etkilerle de ilişkilendirilebildiğini belirtmektedir. Bu sonuç, teknoloji entegrasyonunun “otomatik olarak daha güvenli iş” anlamına gelmediğini; kullanılan teknolojinin hangi iş sürecine bağlandığının, hangi olgunluk düzeyinde uygulandığının ve hangi yönetim ilkeleriyle yürütüldüğünün belirleyici olduğunu göstermektedir. Bispo ve Amaral (2024) tarafından “Journal of SafetyResearch”te yayımlanan sistemik derleme de

¹ 0009-0008-2919-1580

etkilerin hâlâ tartışmalı olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışma, PRISMA protokolüyle 30 çalışmanın uygun bulunduğunu raporlamakta; Endüstri 4.0'ın getirdiği bilişsel, organizasyonel ve teknolojik gereksinimlerin risk faktörleriyle birleşerek çeşitli olumsuz etkiler üretebildiğini tartışmaktadır. Derlemede risk faktörlerinin önemli bir bölümünün psikososyal kategoride toplandığı ve en sık anılan etkinin stres olduğu Bispo ve Amaral (2024) tarafından açıkça belirtilmektedir. Bu tür bulgular, teknoloji etki değerlendirmesinin yalnızca teknik performansla sınırlı kalmaması gerektiğini; insan faktörü, iş organizasyonu ve yönetim boyutlarının da analitik çerçeveye dahil edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle literatürün teknoloji kümeleri ve İSG süreçleri üzerinden sistematik biçimde haritalanması, hem uygulayıcıların kararlarını temellendirmekte hem de hangi alanlarda daha fazla saha kanıtına ihtiyaç bulunduğunu görünür kılmaktadır.

Türkiye literatüründe dijitalleşmenin İSG'ye yansımaları, hem kavramsal hem de uygulama odaklı çalışmalarla ele alınmaktadır. Kahraman ve Yürüten Özdemir (2022), dijitalleşmenin İSG uygulamalarının dönüşümünü kaçınılmaz kıldığını ve Endüstri 4.0 ile İSG 4.0 olarak adlandırılan dijital İSG yöntemlerinin gündeme geldiğini belirtmektedir. Çalışmada dijital yöntemlerin performansı iyileştirme ve risklerin azaltılmasına dönük destekleyici rolü tartışılmakta; bunun yanı sıra gizlilik ve güvenlik ile netlik ve sorumluluk gibi alanlarda yeni güçlüklerin ortaya çıkabildiği ifade edilmektedir. Bu yaklaşım, teknolojik yeniliğin tek başına “çözüm” olarak konumlandırılmadığını, uygulama tasarımı ve yönetiminin de İSG çıktıları üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Şahin ve Topaloğlu (2021), Endüstri 4.0 bileşenlerini ve İSG 4.0 kavramını risk değerlendirme perspektifiyle tartışmakta ve Hata Türü ve Etkileri Analizi (FMEA) yöntemiyle sağlık hizmeti bağlamında bir risk değerlendirme uygulamasını ele almaktadır. Yazarlar, tehlike ve risklerin belirlenmesi ile risk önceliklendirme yaklaşımının İSG yönetiminde önemini vurgulamakta ve Endüstri 4.0 kapsamında önerilen tedbirlerin risk öncelik göstergeleri üzerinden değerlendirilebildiğini belirtmektedir. Türkiye'deki bu tür katkılar, kavramların yerleştiğini ve uygulama tartışmalarının risk değerlendirme yöntemleriyle ilişkilendirildiğini göstermektedir. Diğer yandan çalışma türleri, teknoloji tanımları ve raporlanan çıktılar birbirinden farklılaşabildiği için, hangi teknolojinin hangi İSG sürecine hizmet ettiğini ortak bir sınıflandırma şemasıyla görünür kılmak gerekmektedir. Bu gereksinim, Zorzenon vd. (2022) tarafından da vurgulanan kanıt heterojenliği ile uyumlu görünmektedir.

Huang vd. (2022) Safety 4.0 kavramını “akıllı güvenlik yönetimi” çerçevesinde ele almakta; güvenlik enformasyon işleme, güvenlik eylemi, güvenlik farkındalığı ve iç optimizasyon modüllerinden oluşan bir yöntem önermektedir. Bu yaklaşım, teknolojik ilerlemenin yeni kırılma noktaları üretme potansiyelini de tartışmaya açmaktadır. Erusta ve Sertyesilisik (2025) ise özellikle inşaat sektöründe İSG 4.0 uygulamalarının yaygınlaşmasının önündeki

engelleri ve kritik başarı faktörlerini maliyet, insan kaynakları ve yönetsel boyutlar altında sınıflandırmakta; Delphi anketi ve uzman görüşmeleri ile temaları doğrulamaktadır. İşyeri ölçeğinde dijital ikiz uygulamalarını çalışan odaklı bir perspektiften ele alan Park vd. (2023), İSG yönetiminde dijital ikiz yaklaşımının potansiyel kullanım alanlarını derleyerek araştırma yönelimlerini tartışmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, Scopus tabanlı tarama ile elde edilen güncel İngilizce akademik çalışmalar üzerinden Endüstri 4.0 teknolojilerinin İSG süreçlerine entegrasyonunu sistematik olarak haritalamak ve teknoloji-süreç eşleştirmesini görünür kılan bir sınıflandırma matrisi oluşturmaktadır. Bölümün odağı, tekil bir sektör veya tek bir teknoloji yerine, İSG açısından ortaklaşan teknoloji kümelerini ve bu kümelerin İSG işlevlerine temas ettiği noktaları bütüncül biçimde ortaya koymaktır.

Yöntem

Bu çalışmada, Endüstri 4.0 ve Safety 4.0 kavramsallaştırmalarının İSG süreçlerine yansımaları, sistematik derleme ve kanıt haritalama yaklaşımıyla incelenmektedir. İzlenebilirlik ve raporlama şeffaflığı amacıyla PRISMA 2020 bildirimini temel alınmakta, seçme-eleme adımlarının gerekçeli biçimde sunulmasına özen gösterilmektedir (Page vd., 2021). Çalışmaların yöntemsel çeşitliliği ve raporlanan çıktılardaki heterojenlik nedeniyle nicel meta-analiz yerine, bulguların tematik ve betimsel biçimde sentezlenmesi tercih edilmekte, anlatsal sentez raporlamasında SWiM ilkeleri dikkate alınmaktadır (Campbell vd., 2020).

Tarama tek bir bibliyografik veri tabanı üzerinde yürütülmekte ve veri kaynağı olarak Scopus kullanılmaktadır. Scopus, dergi ve disiplin çeşitliliği bakımından geniş kapsam sağlaması ve kayıt düzeyinde alan bazlı dışa aktarma imkânı sunması nedeniyle seçilmektedir (Elsevier, 2023). Tarama Ocak 2026 tarihinde gerçekleştirilmiş, arama alanı olarak “Article title, Abstract, Keywords” seçeneği kullanılmıştır. Kullanılan çekirdek sorgu, Endüstri 4.0/Safety 4.0 şemsiyesi ile İSG terimlerini ve etkinleştirici teknolojileri aynı anda zorunlu tutacak biçimde kurgulanmıştır; sorgu yapısı, işyeri güvenliği yerine hasta güvenliği gibi konu dışı kümeleri ayıklamak amacıyla “patient safety” dışlaması içermektedir.

Kapsama alınma ölçütleri, Scopus'ta indekslenen, hakemli dergi makalesi veya derleme türünde yayımlanan, dili İngilizce olan ve başlık-özet-anahtar kelimeler düzeyinde Endüstri 4.0/Safety 4.0 yaklaşımını İSG bağlamı ile ilişkilendiren çalışmalardan oluşmaktadır. Hariç tutma ölçütleri ise hasta güvenliği gibi işyeri dışı güvenlik bağlamları, İSG'ye doğrudan referans vermeyen genel dijital dönüşüm anlatıları ve teknoloji odağı bulunmasına rağmen işyeri güvenliği çıktısı içermeyen kayıtlar olarak tanımlanmaktadır.

Seçme-eleme akışında ilk taramada 66 kayıt elde edilmiştir. Belge türü filtresi uygulanarak yalnızca “makale” ve “derleme” türleri seçildiğinde havuz 34 kayda düşmüştür. Dil filtresi ile yalnızca İngilizce kayıtlar seçildiğinde nihai havuz 33 çalışma olarak belirlenmiştir. Nihai sayının görece sınırlı görünmesi, alanın çalışılmadığı anlamına gelmemektedir; sorguda aynı anda “Endüstri 4.0/Safety 4.0” kavramları, “occupational safety/occupational health/workplace safety” terimleri ve belirli etkinleştirici teknolojiler zorunlu tutulmaktadır. Bu yaklaşım, geniş ama düşük isabetli bir havuz yerine, İSG ile doğrudan ilişkili ve karşılaştırılabilir bir literatür kümesini hedeflemekte, tarama yükünü yönetilebilir düzeyde tutmaktadır.

Veri çıkarımı, Scopus dışı aktarım dosyası üzerinden yürütülmüştür. Kayıt düzeyinde yıl, kaynak dergi, belge türü, atıf sayısı, DOI, yayın aşaması, açık erişim bilgisi, yazar anahtar kelimeleri, indeks anahtar kelimeleri, özet ve kurum/adres alanları analize dâhil edilmiştir. Mükerrer kayıtlar Scopus EID alanı üzerinden kontrol edilmekte ve veri setinde tekrar eden EID bulunmamaktadır.

Bulguların üretiminde betimsel istatistikler ve frekans analizleri kullanılmaktadır. Ülke dağılımları, Scopus “Affiliations” alanında yer alan adreslerin ülke bileşenleri ayrıştırılarak hesaplanmaktadır; çok ülkeli yayınlarda bir çalışmanın birden fazla ülke altında sayılması söz konusu olmaktadır. Benzer biçimde, yazar sayısı, kurum sayısı ve ülke sayısı üzerinden işbirliği göstergeleri hesaplanmaktadır. Teknoloji kümeleri ve İSG odak alanları için anahtar kelime temelli bir kodlama şeması uygulanmaktadır; kodlama, başlık, yazar anahtar kelimeleri, indeks anahtar kelimeleri ve özet alanlarında geçen terimlere dayandırılmaktadır. Bu kodlama, tam metin içerik analizi yerine, literatürün tematik eğilimlerini hızlı biçimde görünür kılmayı amaçlayan bir kanıt haritalama yaklaşımı olarak konumlandırılmaktadır.

Sentez aşamasında bulgular, yıl ve yayın kanalı dağılımları, ülke ve işbirliği profili, atıf görünürlüğü, anahtar kelime kümeleri ve teknoloji-İSG odağı eşleşmeleri üzerinden yorumlanmaktadır. Bu doğrultuda; yöntemsel sınırlılıklar arasında tek veri tabanına bağlılık, yalnızca İngilizce kayıtların kapsama alınması ve metin madenciliği yerine kayıt düzeyi alanlara dayalı kodlama yapılması yer almaktadır. Sınırlılıklar, tartışma bölümünde bulguların genellenebilirliği ile ilişkilendirilerek ele alınmaktadır.

Bulgular

Scopus taraması ve filtreleme adımları sonucunda analiz kapsamına 33 çalışma dâhil edilmiştir. Bulgular, Scopus kayıt alanlarından elde edilen meta-verilere dayanmaktadır; bu nedenle sunulan dağılımlar, tam metin içeriklerinden ziyade kayıt düzeyi göstergeleri yansıtmaktadır. Öncelikle tarama ve eleme akışı Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1. Scopus tarama ve filtreleme akışı.

Aşama	Kayıt sayısı (n)
İlk tarama (Scopus sonuç havuzu)	66
Belge türü filtresi (Article + Review)	34
Dil filtresi (yalnızca English)	33
Analize alınan nihai çalışma sayısı	33

Kaynak: Scopus (Elsevier, 2023) verilerinden yazar tarafından derlenmiştir.

Tablo 1’de görülen daralma, sorgunun yüksek isabet hedefiyle tasarlandığını göstermektedir. İlk havuzun 66 kayıt ile sınırlı kalması, Endüstri 4.0/Safety 4.0 kavramlarının İSG terimleri ve belirli teknoloji kümeleriyle birlikte zorunlu tutulmasından kaynaklanmaktadır. Belge türü ve dil filtreleri uygulandığında 33 çalışmaya ulaşılması, literatürün azlığından çok, çalışmanın doğrudan İSG odaklı Endüstri 4.0 uygulamalarına odaklanma tercihinden ileri gelmektedir.

Kayıp/desen açısından en belirgin daralmanın belge türü filtresiyle gerçekleşmesi, Scopus sonuç havuzunda makale ve derleme dışındaki yayın türlerinin kayda değer bir ağırlığa sahip olduğunu göstermektedir. Makale ve derleme ile sınırlandırma; hakemli, akademik katkı niteliği daha yüksek ve bibliyometrik karşılaştırmalara daha elverişli bir çekirdek literatür oluşturmayı hedeflemektedir. Bu durum, analize alınan veri setinin içerik niteliğini standardize etmekte ve yöntemsel tutarlılığı güçlendirmektedir. Bunun yanı sıra; yalnızca “İngilizce” dil filtresi, uluslararası görünürlük ve karşılaştırılabilirlik açısından pratik bir seçim olmakla birlikte, belirli ülkeler veya bölgelerde yerel dillerde üretilmiş bilimsel çıktılarını dışarıda bırakma riski taşımaktadır. Örneğin; ilgili alanda Türkçe veya diğer dillerde yayımlanmış çalışmaların kapsam dışında kalması, alanın yerel bağlamdaki üretimini olduğundan daha sınırlı yansıtabilmektedir. Bu doğrultuda; nihai olarak 33 çalışmanın analize alınması, başlangıçtaki 66 kaydın yüzde 50’sine karşılık gelen bir örneklem oluşturulduğunu ve tarama-kapsama kararlarının Scopus (Elsevier, 2023) verileri temelinde şeffaf biçimde izlenebilir kılındığını ortaya koymuştur.

Yayınların yıllara göre dağılımı Tablo 2’de sunulmaktadır. Dağılım, konuya ilişkin çalışmaların özellikle 2024 ve 2025 yıllarında ivmelendiğini göstermektedir.

Tablo 2. Yıllara göre yayın dağılımı (n=33).

Yıl	Yayın sayısı (n)	Yüzde (%)
2019	1	3
2020	1	3
2021	2	6.1
2022	4	12.1
2023	4	12.1
2024	8	24.2
2025	12	36.4
2026	1	3

Kaynak: Scopus (Elsevier, 2023) verilerinden yazar tarafından derlenmiştir.

Tablo 2’de 2025 yılı %36,4 ile en yüksek paya sahip bulunmaktadır; 2024 yılı %24,2 ile ikinci sırada yer almaktadır. Veri setinde 2019 ve 2026 yıllarına ait tekil kayıtlar da görülmektedir; bu durum, tarama stratejisinde yıl filtresi uygulanmaması ve Scopus’ta kayıtların yayımlanma yılı bilgisinin indeksleme mantığıyla raporlanmasıyla ilişkili görünmektedir.

Buna ek olarak; zaman serisi açısından artış eğilimi kademeli değil, hızlanarak ilerlemektedir. 2019–2021 döneminde yalnızca 4 yayın (%12,1) bulunurken, 2022–2025 döneminde 28 yayın (%84,8) yer almaktadır. Örneğin; 2024 yılı (n=8), 2023 yılına (n=4) kıyasla iki katına çıkmış görünmektedir; 2025 yılı (n=12) ise 2024 yılına göre %50 oranında artış göstermektedir. Bu doğrultuda; ilgili literatürün yakın dönemde ivmelendiği, araştırma ilgisinin özellikle 2024–2025 ekseninde yoğunlaştığı okunmaktadır.

Belge türü dağılımı Tablo 3’te yer almaktadır.

Tablo 3. Belge türü dağılımı (n=33).

Belge türü	Yayın sayısı (n)	Yüzde (%)
Makale	18	54.5
Derleme	15	45.5

Kaynak: Scopus (Elsevier, 2023) verilerinden yazar tarafından derlenmiştir.

Çalışmaların %54,5’inin makale, %45,5’inin derleme olduğu görülmektedir. Derleme oranının yüksek olması, kavramsal çerçeve ve teknoloji kümeleri arasında sınıflandırma ihtiyacının sürdüğünü göstermektedir.

Yayın aşaması ve açık erişim bilgileri Tablo 4 ve Tablo 5’te özetlenmektedir.

Tablo 4. Yayın aşaması dağılımı (n=33).

Yayın aşaması	Yayın sayısı (n)	Yüzde (%)
Final	32	97
aip	1	3

Kaynak: Scopus (Elsevier, 2023) verilerinden yazar tarafından derlenmiştir.

Çalışmaların %97,0’ı final aşamada yer almakta, açık erişim türü bilgisi bulunan kayıt sayısı 26 olarak görülmektedir.

Tablo 5. Açık erişim türü dağılımı (n=33).

Açık erişim türü	Yayın sayısı (n)	Yüzde (%)
Altın + Yeşil	15	45,5
Altın	7	21,2
Belirtilmemiş	7	21,2
Hibrit	3	9,1
Hibrit + Yeşil	1	3

Kaynak: Scopus (Elsevier, 2023) verilerinden yazar tarafından derlenmiştir.

Tablo 5, 33 yayının Scopus açık erişim türü etiketlerine göre dağılımını göstermektedir. En yüksek pay Altın + Yeşil kategorisinde yer almakta ve 15 yayınlı %45,5 düzeyinde gerçekleşmektedir. Altın kategorisi 7 yayınlı %21,2 oranındadır. Belirtilmemiş kategorisi 7 yayınlı %21,2 oranındadır. Hibrit kategorisi 3 yayınlı %9,1 oranındadır. Hibrit + Yeşil kategorisi 1 yayınlı %3 oranındadır.

Dağılım, açık erişim görünürlüğünün veri setinde tek bir model etrafında toplanmadığını, farklı erişim modelleriyle çeşitlendiğini göstermektedir. Yeşil bileşeni içeren kategoriler birlikte ele alındığında (Altın + Yeşil ile Hibrit + Yeşil), 16 yayının bu grupta yer aldığı ve toplamın %48,5'ini oluşturduğu görülmektedir. Buna karşılık yalnızca Altın olarak etiketlenen yayınlar 7 adetle %21,2 düzeyindedir. Hibrit erişim modelinde sınıflanan yayınların 3 adetle %9,1'de kalması, bu veri setinde hibrit modelin görece sınırlı bir temsil düzeyinde kaldığını düşündürmektedir. Bunun yanı sıra; 7 yayında açık erişim türünün "Belirtilmemiş" görünmesi, meta-veri bütünlüğü açısından kayda değer bir boşluk bulunduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda; tür bilgisi açık biçimde tanımlanmış 26 yayın üzerinden yeniden oranlandığında Altın + Yeşil kategorisi 15 yayınlı %57,7 ile baskın görünmektedir. Altın kategorisi aynı alt örnekleme %26,9 düzeyindedir. Hibrit kategorisi %11,5 düzeyindedir. Hibrit + Yeşil kategorisi %3,8 düzeyindedir.

Kaynak dergi dağılımı Tablo 6'da sunulmaktadır.

Tablo 6. Kaynak dergi dağılımı (ilk 10 kaynak ve diğerleri).

Kaynak dergi	Yayın sayısı (n)	Yüzde (%)
Applied Sciences (Switzerland)	5	15,2
Sensors	3	9,1
IEEE Access	3	9,1
Sensors International	1	3
Digital Engineering	1	3
IEEE Transactions on Industrial Informatics	1	3
Frontiers in Human Neuroscience	1	3
Computers and Industrial Engineering	1	3

Machines	1	3
IEEE Sensors Journal	1	3
Diğer (15 dergi)	15	45.5

Kaynak: Scopus (Elsevier, 2023) verilerinden yazar tarafından derlenmiştir.

Tablo 6, yayınların kaynak dergiler bakımından orta düzeyde yoğunlaşan, ancak belirgin bir “uzun kuyruk” yapısı da barındıran bir dağılıma sahip olduğunu göstermektedir. En yüksek pay AppliedSciences (Switzerland) dergisinde yer almakta ve 5 yayın ile toplamın %15,2’sine karşılık gelmektedir. Sensors ve IEEE Access dergileri 3’er yayın ile %9,1 düzeyinde izlenmektedir. Bu üç dergi birlikte değerlendirildiğinde 11 yayına ulaşılmakta ve toplamın %33,4’ünün ilk üç kaynakta toplandığı görülmektedir.

İlk 10 kaynak dergi toplamda 18 yayın üretmiş görünmektedir ve bu değer toplamın %54,5’ine karşılık gelmektedir. Diğer 15 dergide yayımlanan 15 yayın ise %45,5’lik bir paya karşılık gelmektedir. Bu tablo, literatürün yarıdan fazlasının belirli bir çekirdek dergi setinde toplandığını, buna karşın neredeyse aynı büyüklükte bir kısmın çok sayıda dergiye yayıldığını işaret etmektedir. Yüzdelerin %99,9’da kalması yuvarlama etkisine bağlı görünmektedir. Bunun yanı sıra; dergi çeşitliliği toplamda 25 farklı kaynağa işaret etmektedir ve bu durum yayınların tek bir yayın kanalına bağımlı kalmadığını düşündürmektedir. Örneğin; Sensors, IEEE SensorsJournal ve IEEE Transactions on IndustrialInformatics gibi kaynakların birlikte görünmesi, veri setinin sensör teknolojileri ve endüstriyel bilişim ekseninde belirgin bir teknik odağa sahip olduğunu göstermektedir. Frontiers in Human Neuroscience gibi farklı bir alandan kaynakta yayın bulunması ise, çalışma alanının dönemsel olarak disiplinler arası temalara da açıldığını ima etmektedir.

Tablo 6’da yer alan dağılım genel olarak, belirli dergilerde kümelenen çekirdek bir yayın hattı ile çok sayıda dergiye yayılan tamamlayıcı bir yayın deseni bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Ülke dağılımı Tablo 7’de sunulmaktadır. Çok ülkeli yayınlarda bir çalışma birden fazla ülkeye yazılabilmektedir.

Tablo 7. Ülke dağılımı (ilk 10 ülke ve diğerleri; bir çalışma birden fazla ülkeye yazılabilmektedir).

Ülke	Yayın sayısı (n)	Yüzde (%)
Amerika Birleşik Devletleri	8	24.2
İtalya	6	18.2
İspanya	3	9.1
Romanya	3	9.1
Kanada	2	6.1
Hindistan	2	6.1
Çekya	2	6.1
Finlandiya	2	6.1
Ekvador	2	6.1
Birleşik Krallık	2	6.1
Diğer (20 ülke)	21	63.6

Kaynak: Scopus (Elsevier, 2023) verilerinden yazar tarafından derlenmiştir.

Tablo 7, ülke katkılarının belirli merkezlerde yoğunlaştığını, buna karşın geniş bir coğrafi yayılımın da bulunduğunu göstermektedir. En yüksek katkı Amerika Birleşik Devletleri'nden gelmekte ve 8 yayınlı toplamın %24,2'sini oluşturmaktadır. İtalya 6 yayınlı ve %18,2 ile ikinci sırada yer almaktadır. İspanya ve Romanya 3'er yayınlı %9,1 düzeyinde konumlanmaktadır. Kanada, Hindistan, Çekya, Finlandiya, Ekvador ve Birleşik Krallık'ın her biri 2 yayınlı %6,1 düzeyinde temsil edilmektedir. "Diğer (20 ülke)" grubunda 21 yayınlı katkısı yer almakta ve bu grup %63,6 ile dikkat çekici bir çeşitliliğe işaret etmektedir.

Tablo 7'de bir çalışmanın birden fazla ülkeye yazılabildiği açıkça belirtildiği için, yüzdelerin birbirini aşması yapısal olarak beklenmektedir. Bu durum, ülkelerin yayın sayılarının "tam sayım" yaklaşımıyla raporlandığını, yani çok uluslu ortak yazarlı bir makalenin her ilgili ülkenin hanesine bir katkı olarak yansıtıldığını ifade etmektedir. Bu doğrultuda; ilk 10 ülke ve diğerleri birlikte toplandığında ülke katkısı toplamı 53'e ulaşmakta, budurum da 33 yayınlı için ortalama yaklaşık 1,61 ülke katkısı bulunduğunu göstermektedir. Yüzdelerin toplamının %100'ü aşması, alanın belirli ölçüde uluslararası ortak yazarlık üzerinden üretildiğini işaret etmektedir.

Yoğunlaşma düzeyi açısından Amerika Birleşik Devletleri ve İtalya'nın birlikte 14 yayınlı katkısına ulaştığı, bunun da veri setinin %42,4'üne karşılık geldiği görülmektedir. Buna karşın "Diğer (20 ülke)" grubunun 21 katkı ile yüksek görünmesi, literatürün yalnızca birkaç ülke ekseninde kapanmadığını; pek çok ülkenin tekil ya da sınırlı sayıda katkıyla ekosisteme dahil olduğunu göstermektedir. "Diğer" grubunda 20 ülkeye karşılık 21 katkı bulunması, bu ülkelerden en az birinin iki kez görüldüğünü, geri kalanların büyük ölçüde tekil katkı verdiğini işaret etmektedir. Bu dağılım, çekirdek üretim merkezleri ile geniş bir çevresel katkı alanının birlikte var olduğunu ve ülke temelli iş birliği ağlarının

yorumlanmasında tam sayımın yaratabileceği şişirme etkisinin metodolojik olarak gözetilmesi gerektiğini göstermektedir.

En çok atıf alan ilk 10 çalışma Tablo 8’de sunulmaktadır.

Tablo 8. En çok atıf alan ilk 10 çalışma

Yıl	Başlık	Kaynak dergi	Belge türü	Atıf (Scopus)
2021	Wearables for industrial work safety: A survey	Sensors	Derleme	100
2022	Development and validation of guidelines for safety in human-robot collaborative ass...	Computers and Industrial Engineering	Makale	81
2021	Toward EEG-Based BCI Applications for Industry 4.0: Challenges and Possible Applicat...	Frontiers in Human Neuroscience	Derleme	73
2019	Indoor air-quality data-monitoring system: Long-term monitoring benefits	Sensors (Switzerland)	Makale	72
2020	Assessing the Risk of Low Back Pain and Injury via Inertial and Barometric Sensors	IEEE Transactions on Industrial Informatics	Makale	36
2024	Selection of Industry 4.0 technologies for Lean Six Sigma integration using fuzzy DE...	International Journal of Lean Six Sigma	Makale	29
2022	LoRaWAN: Lost for Localization?	IEEE Sensors Journal	Makale	29
2022	Using Digital Twin in a Shipbuilding Project	Applied Sciences (Switzerland)	Makale	29
2023	Human-Focused Digital Twin Applications for Occupational Safety and Health in Workpl...	Applied Sciences (Switzerland)	Derleme	28
2023	Review of Emerging Technologies for Reducing Ergonomic Hazards in Construction Workp...	Buildings	Makale	28

Kaynak: Scopus (Elsevier, 2023) verilerinden yazar tarafından derlenmiştir.

İlk 10 çalışmanın toplam atfı 505’tir ve çalışma başına ortalama atıf sayısı 50,5’tir. Buna karşın medyan atıf değerinin 32,5 olması, atıfların birkaç çalışmada yoğunlaştığını ve dağılımın sağa çarpık bir yapı sergilediğini

göstermektedir. Bu görünüm, alanın “çekirdek referans” niteliğindeki az sayıda çalışma üzerinden hızlı biçimde konsolide olduğunu işaret etmektedir.

Atıf yoğunlaşması daha yakından incelendiğinde ilk dört çalışmanın 326 atıfla toplamın yaklaşık %64,6’sını taşıdığı görülmektedir. En yüksek atıf alan “Wearablesforindustrialworksafety: A survey” başlıklı 2021 tarihli derleme 100 atıfla tek başına %19,8’lik bir pay üretmektedir. Onu izleyen 2022 tarihli “Development and validation of guidelinesforsafety in human-robot collaborative...” başlıklı makale 81 atıfla %16,0 düzeyinde konumlanmaktadır. Üçüncü ve dördüncü sıradaki iki çalışma 73 ve 72 atıfla toplam etkiye anlamlı katkı vermektedir. Bu doğrultuda; alan içindeki görünürlüğün ve referans pratiklerinin, birkaç yüksek etkili çalışmayı merkez alacak şekilde örgütlendiği anlaşılmaktadır.

Yıllara göre dağılım, atıf birikiminin belirli dönemlerde kümelenildiğini göstermektedir. 2021 yılında iki çalışma toplam 173 atıf üretmekte, 2022 yılında üç çalışma toplam 139 atıf üretmektedir. Bu iki yıl birlikte değerlendirildiğinde 312 atıfla toplam atıfların yaklaşık %61,8’i oluşmaktadır. 2019 ve 2020 yıllarından gelen iki çalışma toplam 108 atıf üretmektedir. 2023 yılında iki çalışma toplam 56 atıf üretmekte, 2024 yılında yer alan tek çalışma 29 atıf üretmektedir. Atıf sayılarının yayın yılıyla birlikte değerlendirilmesi gerektiği, çünkü daha eski çalışmaların daha uzun süre atıf biriktirme fırsatına sahip olduğu gerçeği burada belirginleşmektedir.

Belge türü açısından derlemelerin öne çıktığı görülmektedir. İlk 10 içinde üç derleme yer almakta ve bu üç çalışma toplam 201 atıf üretmektedir. Yedi makale ise toplam 304 atıf üretmektedir. Çalışma başına ortalama atıf düzeyi derlemelerde 67,0 iken makalelerde 43,4 düzeyindedir. Bu tablo, derleme çalışmalarının literatürü toplulaştırma ve alanın kavramsal çerçevesini kurma işlevi nedeniyle daha yüksek atıf potansiyeline sahip olabildiğini göstermektedir. Örneğin; giyilebilir teknolojiler ve EEG tabanlı uygulamalar gibi geniş kapsamlı temaları derleyen çalışmaların ilk sıralarda yer alması bu deseni desteklemektedir.

Başlıklar ve kaynak dergiler birlikte okunduğunda tematik bir kümelenme de ortaya çıkmaktadır. Giyilebilirler ve sensör tabanlı izleme, ergonomi ve yaralanma riski değerlendirmesi, insan-robot iş birliğinde güvenlik yönergeleri, Endüstri 4.0 odağında EEG/BCI uygulamaları, LoRaWAN ile konumlama, dijital ikiz uygulamaları ve yalın-altı sigma entegrasyonunda teknoloji seçimi gibi başlıklar öne çıkmaktadır. Bu doğrultuda; iş sağlığı ve güvenliği literatürünün teknoloji temelli ölçme-izleme sistemleri ile insan odaklı risk azaltma yaklaşımlarını birlikte ilerlettiği anlaşılmaktadır.

Kaynak dergiler açısından Sensors, IEEE SensorsJournal, IEEE Transactions on IndustrialInformatics ve AppliedSciences gibi mühendislik/teknoloji odaklı kanalların belirgin ağırlığı bulunmaktadır. Buildings ve International Journal of

LeanSix Sigma gibi farklı yayın kanallarının listede yer alması, uygulama alanlarının inşaat ergonomisi ve süreç iyileştirme gibi alt sahalara da yayıldığını göstermektedir. Bu tablo, yüksek atıf alan çalışmaların alanın yönünü belirleyen referans düğümleri olarak işlev gördüğünü ve sonraki ağ/tema analizlerinde çekirdek literatürün belirlenmesine doğrudan katkı sağladığını göstermektedir.

En sık kullanılan yazar anahtar kelimeleri Tablo 9’da, en sık geçen indeks anahtar kelimeleri Tablo 10’da sunulmaktadır (ilk 10 terim).

Tablo 9. En sık kullanılan yazar anahtar kelimeleri (ilk 10; n=33).

Yazar anahtar kelimesi	Frekans (n)	Yüzde (%)
Industry 4.0	22	66.7
WearableSensors	6	18.2
Industry 5.0	4	12.1
Machine Learning	3	9.1
ArtificialIntelligence	3	9.1
Digital Twin	3	9.1
Construction	3	9.1
OccupationalSafety	3	9.1
Safety	3	9.1
Wearables	3	9.1

Kaynak: Scopus (Elsevier, 2023) verilerinden yazar tarafından derlenmiştir.

Tablo 9, 33 çalışmada yazarların tercih ettiği anahtar kelimelerin belirgin biçimde tek bir eksen etrafında yoğunlaştığını göstermektedir. “Industry 4.0” anahtar kelimesi 22 çalışmada kullanılmıştır ve bu değer %66,7’ye karşılık gelmektedir. Bu görünüm, veri setinin kavramsal merkezinin büyük ölçüde Endüstri 4.0 çerçevesiyle kurulduğunu işaret etmektedir. “WearableSensors” 6 çalışmada (%18,2) yer almakta, “Industry 5.0” ise 4 çalışmada (%12,1) görülmektedir. Kalan anahtar kelimelerin her biri 3 çalışmada (%9,1) tekrarlanmaktadır ve bu düzey, ikinci kümede yer alan temaların daha sınırlı fakat istikrarlı bir şekilde literatüre dağıldığını işaret etmektedir.

İçerik yönelimi açısından anahtar kelimelerin iki ana kümeye ayrıldığı anlaşılmaktadır. Birinci küme, endüstriyel dijital dönüşüm ve üretim paradigması etrafında şekillenmektedir ve “Industry 4.0” ile “Industry 5.0” bu hattın omurgasını oluşturmaktadır. İkinci küme ise teknoloji-uygulama ve güvenlik odağı taşımaktadır; “WearableSensors” ile “Wearables” birlikte okunduğunda giyilebilir teknolojiler üzerinden izleme, ölçme ve erken uyarı yaklaşımının öne çıktığı görülmektedir. “Machine Learning”, “ArtificialIntelligence” ve “Digital Twin” anahtar kelimelerinin her birinin %9,1 düzeyinde görünmesi, akıllı analiz, kestirim ve dijital temsil temalarının veri setinde yer aldığını; ancak baskın tema hâline gelmediğini göstermektedir. “Construction”, “OccupationalSafety” ve “Safety” anahtar kelimelerinin aynı sıklık düzeyinde bulunması, uygulama alanı olarak özellikle iş sağlığı ve güvenliği odaklı senaryoların ve bunun içinde inşaat

gibi yüksek riskli bağlamların görünür olduğunu işaret etmektedir. Bunun yanı sıra; anahtar kelime setinde kavramsal tekrar ve eşanlamlılığa açık bir yapı bulunmaktadır. “WearableSensors” ile “Wearables” ve “OccupationalSafety” ile “Safety” gibi yakın anlamlı terimlerin ayrı ayrı kodlanması, bibliyometrik haritalamada aynı temanın parçalı görünmesine neden olabilmektedir. Bu doğrultuda; anahtar kelimelerin tekilleştirilmesi, yazım varyantlarının birleştirilmesi ve gerekirse baskın terim olan “Industry 4.0”ın ağ görselleştirmesinde dengeleyici biçimde ele alınması, alt temaların daha net ayrışmasına katkı sağlamaktadır.

Tablo 10. En sık geçen indeks anahtar kelimeleri (ilk 10; n=33).

İndeks anahtar kelimesi	Frekans (n)	Yüzde (%)
OccupationalRisks	14	42.4
AccidentPrevention	13	39.4
Industry 4.0	11	33.3
WearableSensors	8	24.2
IndustrialHygiene	8	24.2
Occupational Health	8	24.2
Ergonomics	7	21.2
ArtificialIntelligence	6	18.2
Internet of Things	6	18.2
Workplace	6	18.2

Kaynak: Scopus (Elsevier, 2023) verilerinden yazar tarafından derlenmiştir.

Tablo 10, 33 çalışmada en sık geçen indeks anahtar kelimelerinin belirgin biçimde iş sağlığı ve güvenliği odaklı bir sözlük etrafında kümelenildiğini göstermektedir. “OccupationalRisks” 14 tekrar ile %42,4 düzeyinde en yüksek sıklığa sahip bulunmaktadır. “AccidentPrevention” 13 tekrar ile %39,4 düzeyinde ikinci sırada yer almaktadır. “Industry 4.0” 11 tekrar ile %33,3 düzeyinde izlenmektedir. “WearableSensors”, “IndustrialHygiene” ve “Occupational Health” anahtar kelimelerinin her biri 8 tekrar ile %24,2 düzeyinde görünmektedir. “Ergonomics” 7 tekrar ile %21,2 düzeyinde yer almakta; “ArtificialIntelligence”, “Internet of Things” ve “Workplace” anahtar kelimeleri 6’şar tekrar ile %18,2 düzeyinde temsil edilmektedir.

Bu dağılım, indekleme yaklaşımının risk tanımlama ve kaza önleme perspektifini merkeze aldığı ortaya koymaktadır. “OccupationalRisks” ve “AccidentPrevention”ın ilk iki sırada yer alması, literatürün yalnızca teknoloji uygulamalarını değil, bu teknolojilerin riskleri azaltma ve önleyici güvenlik pratiklerini güçlendirme işlevini de güçlü biçimde taşıdığını düşündürmektedir. “IndustrialHygiene” ve “OccupationalHealth”ın aynı sıklık düzeyinde yer alması, çalışma ortamı maruziyetlerinin izlenmesi ve sağlık çıktılarının korunması temalarının veri setinde yerleşik bir hat oluşturduğunu göstermektedir. “Ergonomics” ve “Workplace” anahtar kelimelerinin görünürlüğü, risk

tartışmasının yalnızca olay/yaralanma boyutunda kalmadığını; işin tasarımı, çalışma koşulları ve işyeri bağlamı üzerinden de ele alındığını işaret etmektedir. Bunun yanı sıra; dijital dönüşüm ve veri temelli izleme kapasitesini temsil eden anahtar kelimeler de üst sıralarda yer almaktadır. “Industry 4.0”ın %33,3 ile ilk üçte bulunması, çalışmaların önemli bir kısmının endüstriyel dijitalleşme çerçevesiyle konumlandığını göstermektedir. “WearableSensors”ın %24,2 düzeyinde görünmesi, insan üzerinde veya yakın çevresinde veri üreten sensör tabanlı sistemlerin güvenlik ve sağlık risklerinin izlenmesinde kritik bir araç olarak ele alındığını işaret etmektedir. “ArtificialIntelligence” ve “Internet of Things”ın %18,2 düzeyinde yer alması, toplanan verinin yalnızca kayıt altına alınmadığını; bu veriden anlam üretme, kestirim yapma ve otomatik/yarı otomatik karar desteği oluşturma yönünde bir eğilim bulunduğunu göstermektedir. Örneğin; IoT altyapısı ile sürekli veri akışı sağlanırken, yapay zekâ yaklaşımlarıyla risk örüntülerinin sınıflandırılması ve erken uyarı mekanizmalarının desteklenmesi hedeflenmektedir.

İndeks anahtar kelimelerinin veri tabanı tarafından standardize edilmiş bir taksonomi ile atandığı bilindiği için, bu tabloda görülen terminolojinin yazarların anahtar kelime tercihlerine kıyasla daha “risk ve önleme” merkezli bir çerçeve kurduğu anlaşılmaktadır. Bu doğrultuda; indeks terimlerinin iş sağlığı, endüstriyel hijyen, ergonomi ve işyeri bağlamını birlikte öne çıkarması, veri setinin teknoloji odaklı bir literatür olmanın ötesinde, güvenlik yönetimi ve risk azaltma hedefiyle bütünlüklü biçimde ele alındığını göstermektedir.

Teknoloji kümeleri ve İSG odak alanları için uygulanan çoklu kodlama sonuçları Tablo 11 ve Tablo 12’de sunulmaktadır.

Tablo 11. Teknoloji kümeleri dağılımı (anahtar kelime temelli çoklu kodlama; n=33).

Teknoloji kümesi	Yayın sayısı (n)	Yüzde (%)
IIoT / IoT / Sensör altyapısı	20	60.6
Giyilebilir teknolojiler	14	42.4
Yapay zekâ / Makine öğrenmesi	12	36.4
Ergonomi / MSD	8	24.2
Robotik / Cobot / HRC	6	18.2
AR/VR/MR	5	15.2
Dijital ikiz	4	12.1
Bilgisayarlı görü	2	6.1

Kaynak: Scopus (Elsevier, 2023) verilerinden yazar tarafından derlenmiştir.

Tablo 11, anahtar kelime temelli çoklu kodlama yaklaşımıyla 33 çalışmanın teknoloji kümelerine nasıl dağıldığını göstermektedir. Çoklu kodlama yapısı gereği bir çalışmanın birden fazla teknoloji kümesine aynı anda atanabildiği anlaşılmaktadır; bu nedenle yüzdelerin toplamının 100’ü aşması beklenen bir

durumdur. Dağılımın en yüksek yoğunluğu IIoT / IoT / sensör altyapısı kümesinde görülmekte ve 20 yayınlı %60,6 düzeyine ulaşmaktadır. Bu görünüm, veri setindeki çalışmaların önemli bir bölümünün sahadan veri toplama, izleme ve sensör tabanlı ölçümleme katmanını temel aldığını işaret etmektedir.

Giyilebilir teknolojiler kümesi 14 yayınlı %42,4 düzeyinde temsil edilmekte, yapay zekâ / makine öğrenmesi kümesi ise 12 yayınlı %36,4 düzeyinde yer almaktadır. Bu iki kümenin sensör altyapısıyla birlikte üst sıralarda bulunması, literatürde “veri üretimi–veri analitiği–karar desteği” hattının belirgin biçimde öne çıktığını işaret etmektedir. Örneğin; giyilebilirler üzerinden toplanan fizyolojik ya da hareket verilerinin, makine öğrenmesi yaklaşımlarıyla risk örüntülerine dönüştürülmesi ve erken uyarı ya da önleyici aksiyonlara zemin oluşturması beklenen bir uygulama mantığına karşılık gelmektedir. Bu doğrultuda; teknoloji yığını tek parça bir çözümden ziyade, birbirini tamamlayan bileşenlerin birleşimi şeklinde kurgulanmaktadır.

Ergonomi / MSD kümesi 8 yayınlı %24,2 düzeyinde konumlanmakta, robotik / cobot / HRC kümesi 6 yayınlı %18,2 düzeyinde görülmektedir. Ergonomi ve kas-iskelet sistemi risklerinin ayrı bir küme olarak görünür olması, teknolojilerin yalnızca kaza önleme perspektifinde değil, işin tasarımı ve fiziksel yüklenme yönetimi boyutunda da kullanıldığını göstermektedir. Robotik ve insan-robot iş birliği odaklı çalışmaların daha sınırlı temsil edilmesi, bu hattın daha özel senaryolara, daha yüksek entegrasyon maliyetlerine ya da daha katı operasyonel güvenlik gereksinimlerine bağlı olarak ilerlediğini işaret etmektedir.

AR/VR/MR kümesi 5 yayınlı %15,2 düzeyinde yer almakta, dijital ikiz kümesi 4 yayınlı %12,1 düzeyinde temsil edilmektedir. Bu kümelerin orta-alt bantta kalması, simülasyon, eğitim, uzaktan destek ve süreç görselleştirme gibi kullanım senaryolarının veri setinde mevcut olduğunu; ancak sensör ve analitik kadar baskın bir ana omurga oluşturmadığını göstermektedir. Bunun yanı sıra; bilgisayarlı görü kümesinin 2 yayınlı %6,1 düzeyinde kalması, görüntü verisiyle çalışma, mahremiyet ve saha koşullarında görüntü kalitesi gibi pratik kısıtların ya da bu alt alanın seçili bağlamlarda yoğunlaşmasının etkili olabildiğini işaret etmektedir.

Kümelerin toplam katkısı 71 kodlamaya karşılık gelmektedir ve bu değer 33 çalışma için çalışma başına yaklaşık 2,15 teknoloji kümesi kullanımı bulunduğunu göstermektedir. Bu yoğunluk, literatürün tek teknolojiye yaslanan çözümlerden ziyade, çok bileşenli ve entegre mimariler üzerinden ilerlediğini ortaya koymaktadır; teknoloji kümeleri arasındaki eşzamanlılık, araştırma gündeminin “altyapı + akıllı analiz + insan odaklı güvenlik uygulamaları” ekseninde olgunlaşmakta olduğunu göstermektedir.

Tablo 12. İSG odak alanları dağılımı (anahtar kelime ve özet temelli çoklu kodlama; n=33).

İSG odak alanı	Yayın sayısı (n)	Yüzde (%)
----------------	------------------	-----------

İzleme / takip / konum	22	66.7
Risk değerlendirme / Tehlike tanımlama	20	60.6
Kaza ve olay önleme	19	57.6
Eğitim ve öğrenme	17	51.5
Maruziyet / endüstriyel hijyen	12	36.4
Veri gizliliği / güvenlik	10	30.3
Ergonomi ve kas-iskelet riskleri	9	27.3

Kaynak: Scopus (Elsevier, 2023) verilerinden yazar tarafından derlenmiştir.

Tablo 12, anahtar kelime ve özet temelli çoklu kodlama yaklaşımıyla 33 çalışmanın İSG odak alanlarına nasıl dağıldığını göstermektedir. Çoklu kodlama yapısı gereği bir çalışmanın birden fazla odak alanıyla eş zamanlı ilişkilendirilebildiği anlaşılmaktadır; bu nedenle yüzdelerin toplamının 100’ü aşması metodolojik olarak beklenmektedir. En yüksek temsil “İzleme / takip / konum” alanında görülmekte ve 22 çalışma ile %66,7 düzeyine ulaşmaktadır. Bu alanı “Risk değerlendirme / tehlike tanımlama” 20 çalışma ile %60,6 ve “Kaza ve olay önleme” 19 çalışma ile %57,6 izlemektedir. “Eğitim ve öğrenme” odağının 17 çalışma ile %51,5 düzeyinde yer alması, veri setindeki yayınların yarısından fazlasında güvenli davranış geliştirme, yetkinlik artırma ve öğrenme süreçlerinin teknolojiyle birlikte ele alındığını işaret etmektedir.

Dağılımın üst bandı birlikte okunduğunda, literatürün ağırlık merkezinin “sürekli izleme, riskin erken yakalanması, olayın önlenmesi, öğrenme ile pekiştirme” hattında kurulduğu görülmektedir. Örneğin; izleme/takip/konum odağının baskın çıkması, sahadan gerçek zamanlı veri üretiminin İSG uygulamalarında temel bir kapasite olarak ele alındığını ima etmektedir. Bu doğrultuda; risk değerlendirme ve tehlike tanımlama odağının güçlü görünmesi, toplanan verinin yalnızca kayıt altına alınmadığını, aynı zamanda tehlike örüntülerini görünür kılma ve önleyici kararları besleme amacıyla kullanıldığını göstermektedir. Kaza ve olay önleme odağının benzer düzeyde temsil edilmesi ise, çalışmaların “reaktif iyileştirme” yerine “proaktif önleme” yönelimini desteklemektedir. Bunun yanı sıra; “Maruziyet / endüstriyel hijyen” 12 çalışma ile %36,4 düzeyinde yer almakta ve İSG’nin çevresel/kimyasal/fiziksel maruziyet boyutunun da kayda değer bir görünürlüğe sahip olduğunu göstermektedir. “Veri gizliliği / güvenlik” odağının 10 çalışma ile %30,3 düzeyinde bulunması, teknolojik izleme ve veri yoğun uygulamaların beraberinde getirdiği yönetim, mahremiyet ve siber güvenlik risklerinin literatürde azımsanmayacak bir yer tuttuğunu göstermektedir. “Ergonomi ve kas-iskelet riskleri” 9 çalışma ile %27,3 düzeyinde temsil edilmekte ve fiziksel yüklenme, duruş, tekrar ve iş tasarımı kaynaklı risklerin teknoloji temelli İSG tartışmasına entegre edildiğini göstermektedir. Kod toplamının 109’a ulaşması, çalışma başına ortalama

yaklaşık 3,3 İSG odağına temas edildiğini işaret etmektedir; bu tablo, veri setindeki araştırmaların tek bir İSG problem alanına sıkışmadığını, izleme ve risk yönetimi merkezli olmak üzere çok boyutlu bir güvenlik yaklaşımı geliştirmekte olduğunu göstermektedir.

Özetle; izleme-takip-konumlandırma, risk değerlendirme ve kaza önleme temalarının öne çıkması, literatürün proaktif ve veri temelli İSG yönetimine yöneldiğini göstermektedir.

Tartışma ve Genel Değerlendirme

Tartışma ve genel değerlendirme, Scopus tabanlı 33 çalışmadan elde edilen göstergelerin birlikte okunmasına dayanmaktadır. Yıllara göre dağılımın 2024-2025 döneminde belirgin biçimde yoğunlaşması, Safety 4.0 yaklaşımının kavramsal düzeyden uygulama ve değerlendirme düzeyine doğru taşınmakta olduğunu göstermektedir. Bu eğilim, Endüstri 4.0 bileşenlerinin iş süreçlerine daha yaygın biçimde entegre edilmesiyle birlikte, İSG'nin yalnızca uyum ve denetim fonksiyonundan çıkarak veri temelli, öngörücü ve proaktif bir yönetime evrilmekte olduğuna işaret etmektedir. Veri setinde 2019 ve 2026 yıllarına ait tekil kayıtların bulunması, taramanın yıl filtresiyle sınırlandırılmadığını ve literatürün zaman ekseninde kesintisiz biçimde izlenmek istendiğini göstermektedir; buna karşın ana gövdenin 2020-2025 aralığında kümelenmesi, son beş yılda araştırma hızının artmakta olduğunu desteklemektedir.

Belge türü dağılımının makale ve derleme arasında dengeli olması, alanın olgunlaşma dinamiği açısından anlamlıdır. Derlemelerin yüksek oranı, kavramların, teknoloji kümelerinin ve İSG hedeflerinin ortak bir çerçevede sınıflandırılmasına yönelik ihtiyacın sürdüğünü göstermektedir. Bunun yanı sıra; makalelerin çoğunlukta olması, sensörleşme, giyilebilir teknolojiler, IoT altyapısı, yapay zekâ ve dijital ikiz gibi bileşenlerin sahaya yakın senaryolarda denendiğini ve ölçülebilir çıktılar ürettiğini düşündürmektedir. Bu ikili yapı, bir yandan kavramsal netleşmeye, diğer yandan uygulama standardizasyonuna ihtiyaç duyulan geçiş aşamasına işaret etmektedir.

Teknoloji kümeleri açısından en görünür temanın IoT/sensör altyapısı ve giyilebilir çözümler olması, İSG'de dijital dönüşümün önce "algılama ve izleme" katmanında yoğunlaştığını göstermektedir. Örnek vermek gerekirse; izinsiz giriş, tehlikeli bölgeye yaklaşma, uygunsuz ergonomik duruş veya çevresel maruziyet gibi risklerin erken tespiti, sensör ağları ve giyilebilir cihazlar üzerinden sürekli veri akışı ile mümkün hale gelmektedir. Bu doğrultuda; yapay zekâ ve makine öğrenmesi kümelerinin kayda değer görünürlüğü, ham verinin anlamlı uyarı, sınıflandırma ve risk skoru üretimine dönüştürülmesine yönelik bir araştırma hattı bulunduğunu göstermektedir. Buna karşın dijital ikiz ve bilgisayarlı görü kümelerinin daha düşük düzeyde kalması, veri bütünlüğü, model güncelliği, sahada doğrulama ve maliyet gibi bariyerlerin bu teknolojilerin İSG

uygulamalarında daha sınırlı görünmesine yol açmakta olabileceğini düşündürmektedir.

İSG odak alanlarında izleme-takip-konumlandırma temasının üst sırada yer alması, teknolojik odağın doğrudan operasyonel kontrol ve hızlı müdahale kapasitesini artırmaya dönük olduğunu göstermektedir. Risk değerlendirme ve tehlike tanımlama ile kaza ve olay önleme temalarının yüksek görünürlüğü, literatürün reaktif kaza incelemelerinden proaktif risk yönetimine kaymakta olduğunu düşündürmektedir. Eğitim ve öğrenme temasının güçlü şekilde temsil edilmesi, İSG performansının yalnızca teknoloji yatırımıyla değil, teknoloji ile birlikte tasarlanan iş süreçleri ve çalışan yetkinliğiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Türkiye’de dijitalleşmenin İSG süreçlerine entegrasyonunu tartışan çalışmalar, teknoloji kullanımının kurumsal kültür, süreç tasarımı ve yönetim ile ele alınması gerektiğini vurgulamaktadır (Kahraman ve Yürüten Özdemir, 2022). Bu yaklaşım, veri temelli İSG’nin yalnızca ölçüm sistemleri değil, aynı zamanda karar alma, sorumluluk paylaşımı ve etik çerçeve gerektiren bir yönetim pratiği olduğunu göstermektedir.

Ülke dağılımında 30 ülkenin temsil edilmesi, konunun küresel bir gündem oluşturduğunu göstermektedir; buna karşın çok ülkeli çalışma sayısının 11 ile sınırlı kalması, araştırma ağlarının henüz tam ölçekli bir uluslararası konsolidasyona ulaşmadığını düşündürmektedir. Bu durum, farklı sektörlerde ve farklı mevzuat ekosistemlerinde yürütülen İSG uygulamalarının karşılaştırılabilir ölçütlerle raporlanmasını zorlaştırabilmektedir. Atıf görünürlüğü yüksek çalışmaların önemli bölümünün derleme ve yöntem odaklı olması da aynı noktaya işaret etmektedir: alan, teknoloji çeşitliliği kadar ölçme-değerlendirme standardizasyonu ihtiyacını da taşımaktadır. Bu doğrultuda; gelecekteki çalışmaların, teknoloji etkinliğini yalnızca teknik doğruluk ölçütleriyle değil, maruziyet azalması, kaza sıklığı, yakın kaza raporlama oranı, davranışsal uyum ve öğrenme çıktıları gibi İSG göstergeleriyle birlikte değerlendirmesi gerekli görünmektedir.

Bu çalışmanın temel kısıtı, tek veri tabanı ve yalnızca İngilizce kayıtlarla sınırlı bir tarama yürütülmüş olmasıdır. Benzer şekilde, tarama sorgusunda “Endüstri 4.0” ve “Safety 4.0” ifadelerinin zorunlu tutulması, aynı kavramları farklı terminolojiyle ele alan çalışmaların dışarıda kalmasına yol açabilmektedir. Bunun yanı sıra; bulgular Scopus meta-verileri üzerinden üretildiği için, her çalışmanın yöntemsel kalitesi veya uygulama bağlamı tam metin düzeyinde değerlendirilmemektedir. Bu sınırlılıklar, 33 çalışmanın neden yönetilebilir ama seçici bir havuz oluşturduğunu da açıklamaktadır; hedef, literatürün tamamını saymak değil, İSG ile doğrudan ilişkili Endüstri 4.0 uygulamalarını yüksek isabetle ayırtmaktır. İleri aşamada, aynı çekirdek sorgunun Web of Science ve IEEE Xplore gibi tamamlayıcı kaynaklarda çalıştırılması, atıf zinciri taramasıyla geriye ve ileriye doğru genişletme yapılması ve tam metin içerik analiziyle

kodlama şemasının doğrulanması önerilmektedir. Bu doğrultuda; burada sunulan kanıt haritası, hem araştırmacılar hem de uygulayıcılar için hangi teknoloji kümelerinin hangi İSG hedefleriyle daha sık eşleştiğini gösteren, karar destek niteliğinde bir başlangıç çerçevesi sağlamaktadır.

Kaynakça

- Bispo, I., ve Amaral, F. (2024). Industry 4.0 effect on workers' psychosocial risks: A systematic review. *Journal of Safety Research*, 90, 254–271. <https://doi.org/10.1016/j.jsr.2024.04.009>
- Campbell, M., McKenzie, J. E., Sowden, A., Katikireddi, S. V., Brennan, S. E., Ellis, S., ... Thomson, H. (2020). Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: Reporting guideline. *BMJ*, 368, 16890. <https://doi.org/10.1136/bmj.16890>
- Elsevier. (2023). *Scopus Quick Reference Guide (WEB_2023)*. Elsevier.
- Erusta, T. E., ve Sertyesilisik, B. (2025). Implementation of Occupational Health and Safety 4.0 in construction: Barriers and critical success factors. *AZ ITU Journal of Faculty of Architecture*, 22(3), 775–794. <https://doi.org/10.58278/0.2025.111>
- Huang, X., Wang, B., ve Wu, C. (2022). Realizing smart safety management in the era of Safety 4.0: A new method towards sustainable safety. *Sustainability*, 14(21), 13915. <https://doi.org/10.3390/su142113915>
- Kahraman, Z., ve Yürüten Özdemir, K. (2022). Dijitalleşmenin iş sağlığı ve güvenliğine entegrasyonu ve uygulanabilirliği. *OHS Academy*, 5(3), 208–221. <https://doi.org/10.38213/ohsacademy.1160933>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Park, J.-S., Lee, D.-G., Jiménez, J. A., Lee, S.-J., ve Kim, J.-W. (2023). Human-focused digital twin applications for occupational safety and health in workplaces: A brief survey and research directions. *Applied Sciences*, 13(7), 4598. <https://doi.org/10.3390/app13074598>
- Şahin, E., ve Topaloğlu, S. (2021). Endüstri 4.0'ın iş sağlığı ve güvenliğine etkisi: Ambulans sektöründe risk değerlendirme uygulaması. *Takvim-i Vekayi*, 9(2), 66–94.
- Zorzenon, R., Lizarelli, F. L., ve Moura, D. B. A. de A. (2022). Occupational safety and health in the context of Industry 4.0: A systematic literature review. *Safety Science*, 153, 105802. <https://doi.org/10.1016/j.ssci.2022.105802>



BÖLÜM 7

Temporomandibular Eklem Dislokasyonunda Güncel Tedavi Seçenekleri

Rutkay Fırat Bulut¹ & Bilal Bahar²

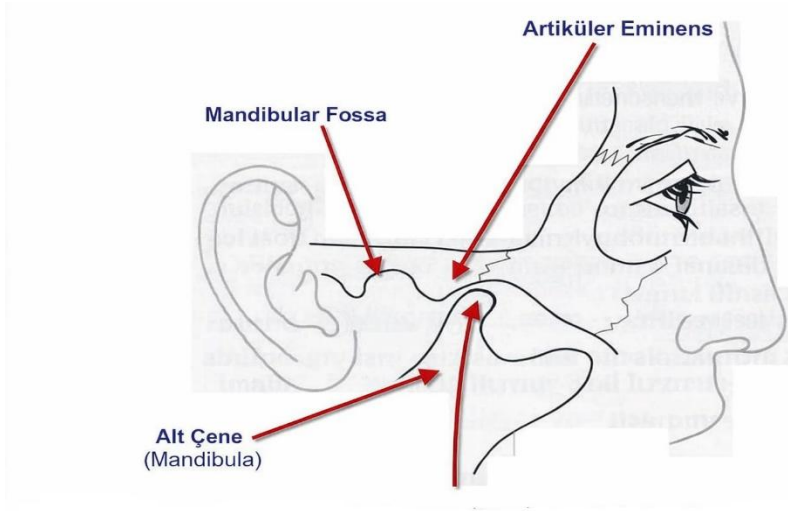
Temporomandibular eklem dislokasyonu, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, belirgin ağrı ve psikolojik stresle seyreden ve eklem kapsülü ile ligamentöz yapılarda travmaya neden olabilen önemli bir klinik sorundur. Bu dislokasyon, klinik seyri açısından dört farklı formda sınıflandırılmaktadır. Bunlardan subluksasyon, genellikle kendiliğinden düzelme eğilimi gösteren geçici parsiyel dislokasyonlarla tanımlanırken, akut dislokasyon sıklıkla travma veya aşırı ağız açıklığı gerektiren durumlar (esneme veya uzun süreli dental işlemler) sonrasında ortaya çıkmaktadır (de Freitas Silva & Leonardo, 2016). Akut TME dislokasyonlarında ilk basamak tedavi manuel redüksiyon olup, olgunun klinik durumuna bağlı olarak sedasyon gerekebilmektedir. Redüksiyon sonrası immobilizasyon amacıyla destekleyici bandaj uygulamaları ve yumuşak diyet önerileri uygulanabilir. Kronik dislokasyon, genellikle eklem kapsülünün yapısal gevşekliğine bağlı olarak gelişen ve TME'nin uzun süreli disartikülasyonu ile seyreden bir klinik tablodur. Kapsüler gevşeklik yaşlanmaya bağlı dejeneratif süreçlere sekonder olabileceği gibi, Ehlers–Danlos sendromu gibi herediter bağ dokusu hastalıkları veya klonazepam gibi antipsikotik ilaçların yan etkileri sonucu da ortaya çıkabilir (de Freitas Silva & Leonardo, 2016; Le Goff, Lefaucheur, & Fetter, 2016). Kronik temporomandibular eklem (TME) dislokasyonları konservatif olarak pozisyonlayıcı apareyler ile veya cerrahi yaklaşımlar ile tedavi edilebilir. TME dislokasyonunun son klinik formu rekürren dislokasyon olarak tanımlanmaktadır. Rekürren dislokasyon, eklem kapsülü ve ligamentöz yapıların gevşekliği, eklem anatomisindeki varyasyonlar veya lateral pterigoid kasın distonisine bağlı olarak kondil başında spazmodik anteromedial çekilme oluşması sonucunda tekrarlayan akut disartikülasyon atakları ile karakterizedir. TME dislokasyonunun bu dört klinik formu patofizyolojik mekanizmaları açısından birbirinden farklıdır ve tedavi yaklaşımları da bu mekanizmalara göre değişiklik gösterdiğinden klinik olarak doğru şekilde ayırt edilmeleri büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte hastalarda birden fazla dislokasyon tipine ait özellikler veya risk faktörleri bir arada bulunabilir. Bu

¹ Arş. Gör., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0003-9015-3579

² Dr. Öğr. Üyesi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-4986-075X

nedenle, dislokasyonun tipi ve altta yatan risk faktörlerinin doğru şekilde belirlenmesi, tedavi stratejisinin dislokasyon mekanizmasını hedef alacak şekilde planlanması açısından kritik öneme sahiptir (Tocaciu, McCullough, & Dimitroulis, 2019).

Rekürren temporomandibular eklem (TME) dislokasyonu ve bu durumun tedavisine ilişkin yaklaşımlar günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde rekürren TME dislokasyonunun yönetimi için önerilen tedavi yöntemleri genel olarak minimal invaziv ve cerrahi yaklaşımlar olarak sınıflandırılmaktadır. Klinik uygulamada, cerrahi girişimlere geçilmeden önce konservatif tedavi yöntemlerinin denenmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, rekürren TME dislokasyonuna yönelik ideal ve standartlaştırılmış bir tedavi rehberi henüz bulunmamaktadır (de Almeida, de S. Vitorino, de O. Nascimento, da Silva Júnior, & de Freitas, 2016).



Şekil 1: Temporomandibular eklem dislokasyonu sırasında mandibular kondilin artiküler eminensin anterioruna translasyon ve rotasyon yaparak yer değiştirmesini gösteren şematik diyagram. Şekilde mandibular fossa, artiküler eminens ve mandibula anatomik yapıları işaretlenmiş olup, dislokasyon sırasında kondilin normal eklem ilişkisini kaybederek öne doğru yer değiştirdiği gösterilmektedir (Aizenberg, 2025).

Etyoloji ve insidans

Rekürren temporomandibular eklem (TME) dislokasyonunun insidansı kesin olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, bu durumun önceden var olan eklem hastalığı bulunan kadın hastalarda ve olası nöromusküler bozukluklara sahip bireylerde daha sık görülebileceği düşünülmektedir.

Rekürren TME dislokasyonunun gerçek etyopatogenezi de tam olarak aydınlatılamamıştır. Etyolojik faktörler temel olarak anatomik ve fonksiyonel faktörler olmak üzere iki ana grupta değerlendirilebilir (Murakami, Hori, & Yamaguchi, 2015). Rekürren dislokasyon nedeniyle cerrahi uygulanan TME'lerin %62,5'inde (28 eklem 18'inde) sinovyal plikaların varlığını bildirmiştir. Plikaların rekürren TME dislokasyonundaki rolü net olarak bilinmemekle birlikte, potansiyel bir katkı sağlayıcı faktör olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu yapıların, daha önce uygulanan tedavi girişimlerine bağlı olarak gelişen iyatrojenik sekeller olma olasılığı da göz ardı edilmemelidir.

Liddell, rekürren TME dislokasyonuna katkıda bulunabilecek fonksiyonel faktörler üzerinde durmuştur. Ehlers–Danlos sendromu gibi bağ dokusu hastalıklarının, artmış eklem gevşekliğine bağlı olarak rekürren TME dislokasyonuna yatkınlık oluşturabileceğini ileri sürmüştür (Liddell & Perez, 2015). Ayrıca, çiğneme kas sisteminin eklem stabilitesini yeterince destekleyememesi ile sonuçlanan musküler distonilerin de rekürren dislokasyona yol açabileceği belirtilmiştir (Liddell & Perez, 2015). Parkinson ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar musküler distoniye neden olarak rekürren TME dislokasyonuna zemin hazırlayabilir (Liddell & Perez, 2015). Bununla birlikte, bu predispozan faktörler büyük ölçüde spekülatif olup, söz konusu hastalıklara sahip bireylerde rekürren TME dislokasyonu insidansının genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu kesin olarak gösterilmemiştir.

Tedavi Seçenekleri

Rekürren temporomandibular eklem (TME) dislokasyonunun yönetimi hastaya özgü olarak planlanmalı ve mümkün olduğunca bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmelidir (Rath & Sahoo, 2024). Tedavi planı oluşturulurken, ilgili hastada öne sürülen etyolojik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi, lokalize bir patoloji saptanmadıkça, minimal invaziv yöntemlerden cerrahi girişimlere doğru ilerleyen basamaklı bir yaklaşımla yürütülmelidir.

Genel olarak rekürren TME dislokasyonunun tedavisi üç temel hedef üzerine kuruludur. İlk hedef, periartiküler dokularda fibrozis oluşturularak eklem stabilitesinin artırılmasıdır. Bu amaçla otolog kan enjeksiyonu, kapsülorafı veya OK-432 sklerozan ajan uygulamaları kullanılabilir (Tocaciu vd., 2019). İkinci tedavi hedefi, eklem yeniden yerleşmesini engelleyen mekanik obstrüksiyonun ortadan kaldırılmasıdır. Bu yaklaşım çoğunlukla eminektomi ile sağlanmaktadır. Üçüncü temel amaç ise eklem anterior translyasyonunun sınırlandırılmasıdır. Bu

hedefe mini-ankor uygulamaları, eminoplasti veya lateral pterigoid kasın inaktivasyonu gibi yöntemlerle ulaşılabilir (Tocaciu vd., 2019).

Çene eklemi hareketini kısıtlamayı amaçlayan tedavi yöntemleri, postoperatif dönemde ağız açıklığının sınırlandırıldığı bir dönem ile kombine edilmelidir. Bunu takiben eklem ankilozunu önlemek amacıyla fizyoterapi programları uygulanmalıdır (Undt. & G., 2011). Eminektominin, rekürren TME dislokasyonu için ancak minimal invaziv tekniklerin denenip başarısız olunması sonrasında değerlendirilmesi gerekir (Undt. & G., 2011).

Eminektomi veya eminoplasti için kontrendikasyonlar arasında hastaya ait komorbiditelere bağlı yüksek cerrahi risk durumu ve BT veya MRG görüntülemelerinde artiküler eminensin pnömatizasyonunun saptanması yer almaktadır (N. K. Sharma, Singh, Pandey, Verma, & Singh, 2015).

De Almeida ve arkadaşları, rekürren temporomandibular eklem (TME) dislokasyonunun yönetimine yönelik bir sistematik derleme çalışması yapmıştır (de Almeida, Vitorino, Nascimento, da Silva Júnior, & de Freitas, 2016). Bu çalışmada, farklı tedavi yöntemlerinin etkinliğini destekleyen yüksek kaliteli kanıtların sınırlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu olgularda bazı cerrahların eminektomiye tercih ettiği belirtilmiştir. Bu bulgular, kanıt düzeyi güçlü olmamakla birlikte, eminektominin rekürren TME dislokasyonu tedavisinde klinik uygulamada altın standart olarak algılanan bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

Minimal İnvaziv Tedavi

Minimal invaziv tedavi seçenekleri intermaksiller fiksasyon, lateral pterigoid kasa botulinum toksin A enjeksiyonu ve eklem içi enjeksiyon uygulamalarını kapsamaktadır. Eklem boşluğuna uygulanan enjeksiyon materyalleri arasında otolog kan, modifiye dekstroz (Zhou, Hu, & Ding, 2014a) ve OK-432 (Matsushita, Abe, & Fujiwara, 2007a) yer almaktadır.

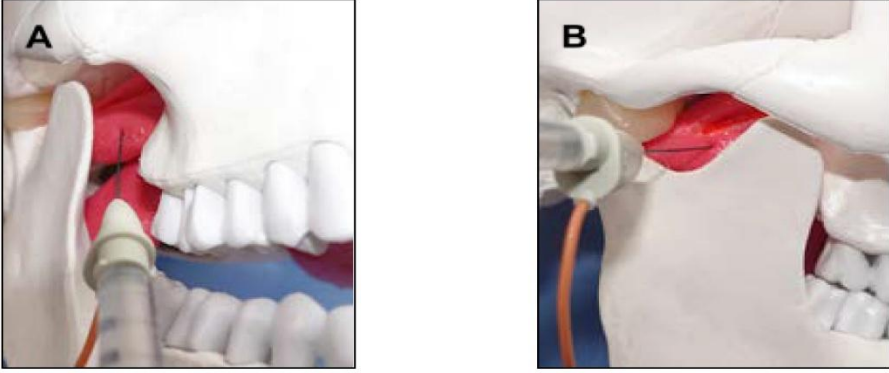
Lateral Pterigoid Kasa Botulinum Toksin A Enjeksiyonu

Lateral pterigoid kaslara bilateral botulinum toksin A enjeksiyonunun, rekürren temporomandibular eklem (TME) dislokasyonunu azaltmada etkili olabileceği iki olgu sunumunda bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, enjeksiyon uygulanan hastalarda 6 aya kadar dislokasyon nüksü gözlenmemiştir (Oztel, Bilski, & Bilski, 2017; Vázquez Bouso vd., 2010).

Oztel ve arkadaşları, bilateral rekürren TME dislokasyonu ile başvuran 99 yaşındaki bir kadın hastayı bildirmiştir. Hasta başlangıçta manuel redüksiyon ve intermaksiller fiksasyon (IMF) ile tedavi edilmiş, ancak bu tedaviyi tolere edememiştir. Bunun üzerine, 2 mL %0,9 izotonik sodyum klorür içinde seyreltilmiş 25 ünite botulinum toksin uygulanmıştır. Lateral pterigoid kaslara

sigmoid çentik üzerinden transkütanöz enjeksiyon yapılmış ve 6 aylık takip süresince dislokasyon nüksü izlenmemiştir (Oztel vd., 2017).

Vazquez ve arkadaşları , rekürren TME dislokasyonu bulunan dört olguyu rapor etmiş ve bu olguların nörojenik kökenli olduğunu belirtmiştir. Predispozan durumlar arasında travmatik beyin hasarı, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve miyotonik distrofi yer almaktadır. Ortalama takip süresi 7 ay olup, bir hastada nüks gelişmiş, bir hastada ise ikinci bir botulinum toksin dozu gerekmiştir. Bu sistematik derlemede lateral pterigoid kasa botulinum toksin uygulanan toplam beş olgu değerlendirilmiş ve 6 aylık takipte %80 başarı oranı (5 olgunun 4'ünde başarı) bildirilmiştir (Vázquez Bouso vd., 2010).



Şekil 2: Botulinum toksininin ağız dışı(A) ve ağız içinden(B) lateral pterigoid kasına uygulaması gösterilmiştir (Yoshida, 2018).

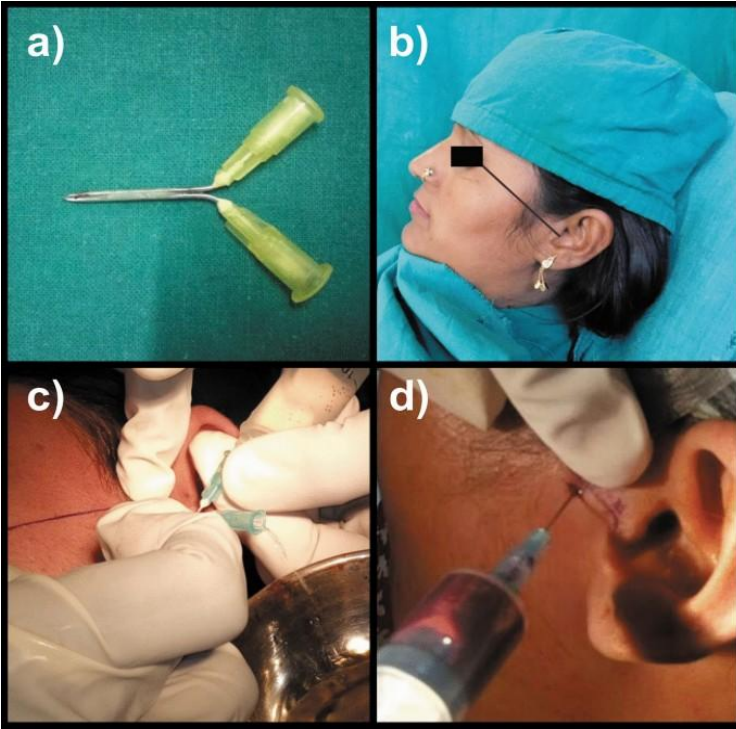
Eklemler İçerisinde Otolog Kan Enjeksiyonu

Üst eklem boşluğuna ve eklem kapsülüne otolog kan enjeksiyonu, rekürren temporomandibular eklem (TME) dislokasyonunun tedavisinde çeşitli olgu serilerinde bildirilmiş ve 12 aylık takipte %80'e varan başarı oranları ile ilişkilendirilmiştir (Tocaciu vd., 2019).

Bayoumi ve arkadaşları, bilateral otolog kan enjeksiyonu uygulanan 15 hastadan oluşan bir olgu serisi bildirmiştir. Bu çalışmada her bir eklem üst eklem boşluğuna 2 mL ve perikapsüler dokulara 1 mL otolog kan enjeksiyonu yapılmıştır. Hastalar 12 ay süreyle takip edilmiş ve hastaların %80'inde (15 hastanın 12'sinde) nüks gözlenmemiştir. Nüks gelişen hastalarda dislokasyon genellikle erken dönemde, ortalama 3 hafta içinde ortaya çıkmıştır (Bayoumi, Al-Sebaei, Mohamed, Al-Yamani, & Makrami, 2014).

Benzer şekilde, Coser ve ark. rekürren TME dislokasyonu nedeniyle bilateral otolog kan enjeksiyonu uygulanan 11 hastayı değerlendirmiştir . Ortalama 30 aylık takip süresinde hastaların %73'ünde (11 hastanın 8'inde) dislokasyon nüksü görülmemiştir (Coser, da Silveira, Medeiros, & Ritto, 2015). Başka bir çalışmada,

bilateral TME dislokasyonu bulunan 25 hastaya otolog kan enjeksiyonu uygulanmış ve hastalar ortalama 12 ay takip edilmiştir . Dört hafta sonunda başarı oranı %60 (25 hastanın 15'i) olarak bildirilmiştir. Kalan 10 hastaya ikinci bir enjeksiyon uygulanmış ve 12 aylık takipte hastaların %80'inde (25 hastanın 20'sinde) tek veya iki tedavi sonrası nüks izlenmemiştir (Machon, Abramowicz, Paska, & Dolwick, 2009). Bu tekniğe ilişkin tekil olgu sunumları da literatürde yer almaktadır. Seksen iki yaşındaki bir hastada bilateral otolog kan enjeksiyonu sonrası 8 aylık takipte nüks gözlenmediği bildirilmiştir (Gupta, Rana, & Verma, 2013). Seksen dört yaşındaki bir diğer hastada ise 5 aylık takip süresince klinik nüks izlenmemiştir (Kato vd., 2007). Ayrıca, otolog kan enjeksiyonunun 4 hafta süreyle destekleyici baş bandajı ile kombine edildiği bir olguda 12 aylık takipte nüks gözlenmediği rapor edilmiştir (Pinto, McVeigh, & Bainton, 2009).



Şekil 3: Temporomandibular eklemden (TMJ) çift iğneli tek ponksiyon tekniği kullanılarak yapılan artrosentez ve ardından otolog kan enjeksiyonu (ABI) işlemi. a)0 Lehimlenmiş çift iğneler, b) Holmlund-Hellsing hattı, c) Artrosentez ve lavaj ve d) Otolog kan enjeksiyonu (V. Sharma, Anchlia, Sadhwani, Bhatt, & Rajpoot, 2022).

Otolog kan enjeksiyonunun etki mekanizması Candırlı ve ark. tarafından deneysel bir çalışmada araştırılmıştır.Çalışmada sekiz Yeni Zelanda beyaz tavşanına bilateral otolog kan enjeksiyonu uygulanmış ve ardından 4 hafta süreyle IMF sağlanmış. Dört hafta sonunda eklem histolojik olarak incelenmiş ve eklem içinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu veya vasküler proliferasyon olmaksızın fibrin birikimi saptanmıştır (Candırlı & Yüce, 2011). Gülses ve ark. , 16 domuz üzerinde yaptıkları çalışmada otolog kan enjeksiyonu uygulanan eklemlerde retrodiskal ve perikapsüler dokularda fibrozis geliştiğini, serum fizyolojik enjekte edilen kontrol grubunda ise histolojik değişiklik olmadığını göstermiştir (Gulses vd., 2013).

Candırlı ve ark. 2012 yılında insan deneklerde otolog kan enjeksiyonundan 1 ay sonra manyetik rezonans görüntüleme (MRG) değişikliklerini değerlendirmiştir. On dört hastanın dahil edildiği bu çalışmada, işlemden 4 hafta sonra kondil–glenoid fossa ilişkisinde iyileşme saptanmıştır. Özellikle ağız açık pozisyonda kondilin artiküler eminens üzerinde veya posteriorunda yer aldığı görülmüştür. Bu bulgu, preoperatif MRG’de kondilin artiküler eminensin anteriorunda bulunması ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişim olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca MRG’de hematoma veya eklem yapısında belirgin yapısal değişiklik saptanmamıştır (Candırlı & Yüce, 2011).

Modifiye Dekstrozun Eklem İçi Enjeksiyonu

Zhou ve arkadaşları , rekürren temporomandibular eklem (TME) dislokasyonunun tedavisinde fibrozis oluşturmaya amaçlayan bir yöntem olarak posterior periartiküler dokulara lignokain ve %50 dekstroz enjeksiyonu uygulamıştır. Çalışmaya yaşları 17 ile 59 arasında değişen 45 rekürren TME dislokasyonlu hasta dahil edilmiştir. Postoperatif dönemde hastalara yumuşak diyet önerilmiş ve 2 hafta süreyle geniş ağız açmaktan kaçınmaları istenmiştir. Ortalama 18 aylık takip süresinde %91 başarı oranı (45 hastanın 40’ında) bildirilmiştir. Bununla birlikte hastaların %27’sinde (45 hastanın 12’si) ikinci bir enjeksiyon gerekmiş, %4’ünde (45 hastanın 2’si) ise toplam üç enjeksiyon uygulanmıştır (Zhou, Hu, & Ding, 2014b). Bu tekniğin neden olduğu histolojik değişiklikleri araştıran hayvan çalışmaları ise literatürde bulunmamaktadır.

OK-432’nin Eklem İçi Enjeksiyonu

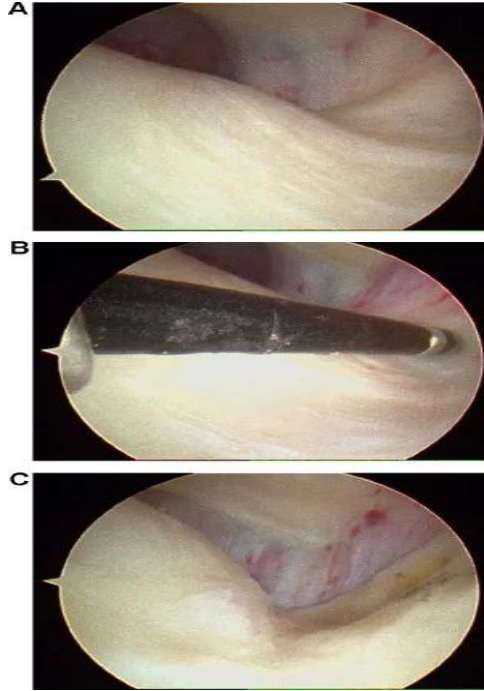
OK-432, penisilin G ile muamele edilmiş ve liyofilize edilmiş A grubu *Streptococcus pyogenes* türüdür.(Ogita vd., 1996) Bu nedenle penisilin alerjisi bulunan hastalarda kontrendikedir. Ajan, 0,16 mL EDTA (etilendiamintetraasetik asit) içeren 15 mL’lik flakonlarda saklanabilmektedir. OK-432’nin lokal inflamatuvar yanıt oluşturarak fibroze yol açtığı gösterilmiştir.

Literatürdeki bir çalışmada OK-432, cerrahi tedavi için uygun olmayan iki hastada temporomandibular eklem içine sklerozan ajan olarak uygulanmıştır. İlk hasta, supranükleer palsisi bulunan 68 yaşındaki bir erkek olup, daha önce

bilateral otolog kan enjeksiyonu uygulanmış ve bir ay içinde nüks gelişmiştir. Bu hastada bilateral OK-432 enjeksiyonu sonrası 6 aylık takipte dislokasyonun kontrol altına alındığı bildirilmiştir . İkinci hasta ise bilateral rekürren TME dislokasyonu bulunan 91 yaşındaki bir kadın olup, primer tedavi olarak bilateral OK-432 uygulanmış ve 6 aylık takipte nüks izlenmemiştir (Matsushita, Abe, & Fujiwara, 2007b). OK-432'nin neden olduğu histolojik değişiklikleri değerlendiren hayvan çalışmaları ise literatürde bulunmamaktadır.

Elektrotermal Kapsülorrhafi

Elektrotermal kapsülorrhafi, rekürren temporomandibular eklem (TME) dislokasyonunun tedavisinde eklem kapsülünde fibrozis indüksiyonu amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Bu işlem artroskopik yaklaşımla ve Hol:YAG lazer veya elektrokoter kullanılarak gerçekleştirilebilir. Literatürde bu tedavi modalitesini değerlendiren yalnızca bir çalışma bulunmuştur. Söz konusu çalışmada, ortalama 27 aylık uzun dönem takip süresinde %82 başarı oranı (11 hastanın 9'unda) bildirilmiştir (Torres & McCain, 2012).



Şekil 4: A)Üst eklem boşluğunun artroskopik görüntüsü B)Retrodiskal yapılara elektrokoter probunun uygulanması C)Elektrokoter uygulandıktan sonra retrodiskal yapıların görünümü (Themes, 2018).

Cerrahi Tedavi

Rekürren temporomandibular eklem (TME) dislokasyonunun cerrahi tedavisi; disk plikasyonu, eminektomi veya eminoplasti, ortognatik cerrahi ve alloplastik eklem replasmanı yöntemleri olarak sınıflandırılabilir. Cerrahi yöntemler, konservatif tedavilerin başarısız olduğu veya hasta ile ilişkili faktörler nedeniyle uygun olmadığı durumlarda tercih edilmektedir.

Disk Plikasyonu

Yapay ankrajlar veya ligament benzeri materyaller kullanılarak disk plikasyonu ilk olarak Cottrell ve Wolford tarafından tanımlanmıştır (Cottrel & Wolford, 1993). Rekürren TME dislokasyonu bağlamında, Zachariah ve çalışma arkadaşları 17 hastayı (27 eklem) içeren bir olgu serisinde diskin kondil başına plikasyonunu değerlendirmiştir . Bu teknik, kondil başına yerleştirilen bir ortodontik mini vida ve posterior diskin bu vidaya rezorbe olmayan bir prolene sütür ile bağlanması şeklindedir. Bu yöntemle tedavi edilen olgularda 12 aylık takip süresinde TME dislokasyonu nüksü bildirilmemiştir (Zachariah, Neelakandan, & Ahamed, 2015a).



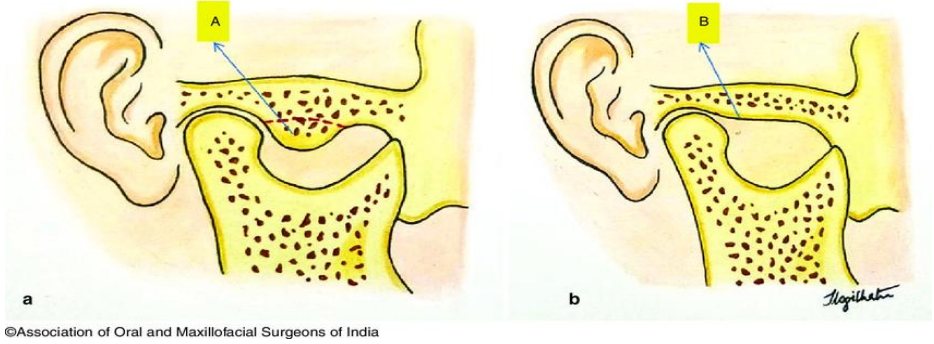
Şekil 5:MITEK sütür yöntemiyle disk plikasyonu illüstrasyonu

Eminektomi

Eminektomi, temporal kemiğin artiküler eminensinin çıkarılması işlemidir ve bu sayede dislokasyon sonrası kondil başının yeniden eklem fossasına yerleşmesini engelleyen mekanik engel ortadan kaldırılır. Temporomandibular eklem dislokasyonu için eminektomi ilk olarak 1951 yılında Myrhaug tarafından tanımlanmıştır (Myrhaug, 1951).

Guven, 2009 yılında eminektomi ve eminoplasti uygulanan hastaları değerlendirmiş ve eminektominin postoperatif interinsizal ağız açıklığında daha fazla artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir . Bu çalışmada yaşları 22 ile 80 arasında değişen (ortalama 44 yıl) rekürren TME dislokasyonu bulunan 19 hasta (toplam 37 eklem) değerlendirilmiştir. Daha önce cerrahi tedavi başarısızlığı olan, dislokasyona yatkınlık oluşturan sistemik hastalığı bulunan (örn. nörodejeneratif hastalıklar) veya postoperatif intermaksiller fiksasyonun kontrendike olduğu hastalar eminektomi ile tedavi edilmiştir (n=9) . Çalışmadaki

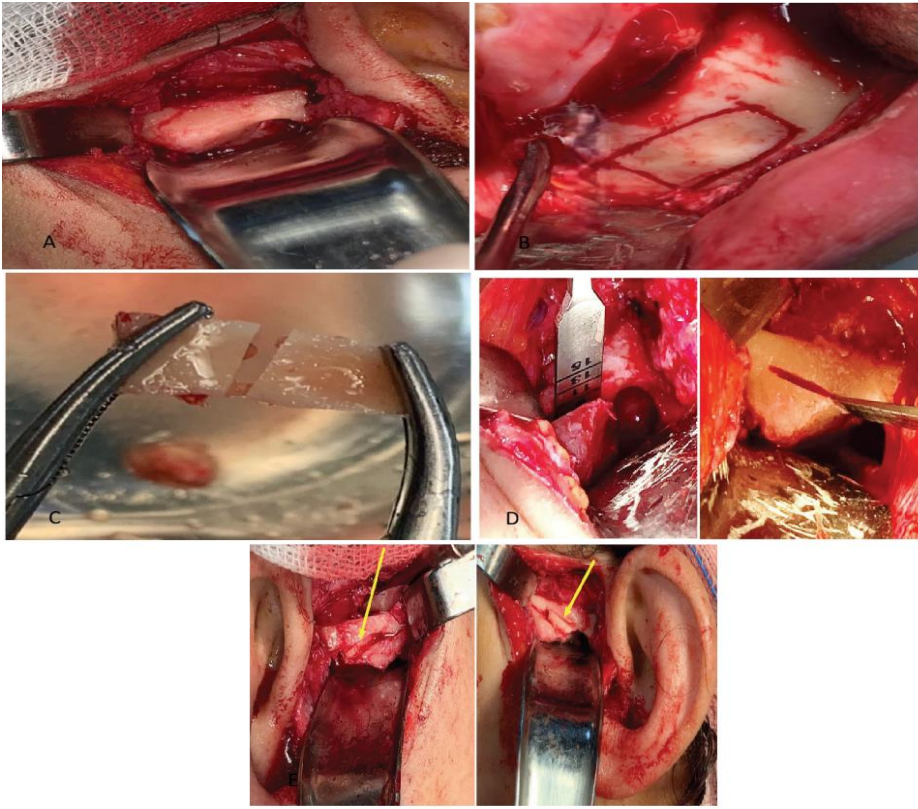
diğer hastalar (n=12) ise fiksasyon uygulanmadan interpozisyonel çene grefti ile oblik osteotomi tekniği kullanılarak eminoplasti ile tedavi edilmiştir.Bu çalışmada, 12 ay ile 12 yıl arasında değişen takip süresinde 19 hastanın hiçbirinde dislokasyon nüksü gözlenmemiş ve %100 başarı oranı bildirilmiştir (Güven, 2009).



Şekil 6:(a-b)Eminektomi A)Artiküler eminens B)Artiküler eminens çıkarılmış (Raja, 2021).

Eminoplasti

Eminoplasti ilk olarak LeClerc ve Girard tarafından glenotemporal osteotomi olarak tanımlanmış, daha sonra Gosserez ve Dautrey tarafından subperiosteal bir cep içine kemik grefti yerleştirilmesi ile modifiye edilmiştir (LECLERC, 1943). Bu prosedür, zigomatik arkın down-fraktürü ile artiküler eminensin vertikal ve horizontal boyutlarının artırılmasını içerir. Artiküler eminensin inferior yönde yaklaşık 3,5 mm ve anterior yönde yaklaşık 4,5 mm yer değiştirdiği bildirilmiştir (Sahoo & Bhardwaj, 2013). LeClerc ve Dautrey sonrası dönemde mini plakların ve temporal fasya fleplerinin kullanıldığı çeşitli modifikasyonlar tanımlanmıştır (Ying, Hu, & Zhu, 2013). Daha yakın dönemde, kalvaryal , çene ucu veya iliak kemik greftleri ile yapılan ve mini plaklarla veya plak olmaksızın fiksasyon sağlanan blokaj teknikleri tanımlanmıştır. Bu teknikler kondilin üzerinden kayamayacağı bir artiküler eminens oluşturmayı hedefleyerek dislokasyonu önler. Ancak postoperatif ağrı, enfeksiyon ve mini plak kırılması gibi riskler bildirilmiştir (Kahveci vd., 2013).



Şekil 7:(A)Endural yaklaşımla artiküler eminensin cerrahi olarak açığa çıkarılması. (B) Vestibüler yaklaşım yoluyla simfiz bölgesinin cerrahi olarak açığa çıkarılması ve blok şeklinde greft alınması. (C)Alınan blok greftin iki parçaya bölünmesi. (D)Simfiz greftini yerleştirecek boşluğu oluşturmak için artiküler eminense partial osteotomi uygulanması. (E)Blok greftin iki taraflı olarak yerleştirilmesi ve böylece artiküler eminens yüksekliğinin artırılması.

Ortognatik Cerrahi

Rekürren temporomandibular eklem (TME) dislokasyonunun tedavisinde, dolikofasiyal yüz paterninin düzeltilmesi amacıyla bimaxiller ortognatik cerrahi uygulanabileceği bildirilmiştir (Tagliatalata Scafati & Tagliatalata Scafati, 2012). Yapılan bir çalışmada, sınıf II iskeletsel ilişki, dik mandibular düzlem açısı ve dolikofasiyal tip yüz yapısına sahip yedi rekürren TME dislokasyonlu hasta ortodontik tedavi ile kombine ortognatik cerrahi ile tedavi edilmiştir. Dik oklüzal düzlem açısının düzeltilmesi ve sınıf II iskeletsel ilişkinin düzeltilmesi amacıyla bimaxiller osteotomi uygulanmıştır. On iki aylık takipte hiçbir hastada TME dislokasyonu nüksü bildirilmemiştir (Tagliatalata Scafati & Tagliatalata Scafati, 2012).

Klinik Çıkarımlar ve Gelecek Perspektifler

Mevcut tedavi yöntemleri minimal invaziv ve cerrahi yaklaşımlar olarak sınıflandırılabilir. Cerrahi tedaviler, kondiler hareket yolundaki mekanik engelin ortadan kaldırılmasını (eminektomi) veya kondiler translasyonu sınırlandıracak bir bariyer oluşturulmasını (disk plikasyonu, Dautrey prosedürü ve modifikasyonları) hedeflemektedir. Minimal invaziv yaklaşımlar ise eklem çevresine sklerozan ajan enjeksiyonları veya lateral pterigoid kasa botulinum toksin uygulamalarını içermektedir. Önceki derlemelerden bu yana yeni sklerozan ajanların araştırılması, bu alanda umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (Tocaciu vd., 2019).

Rekürren TME dislokasyonu, akut veya kronik dislokasyona kıyasla daha az anlaşılmış bir klinik durumdur.(de Almeida, Vitorino, vd., 2016) Lateral pterigoid kas distonisi ve disk ile lateral ligament yapılarındaki gevşeklik, rekürren dislokasyona katkıda bulunan önemli faktörler olarak tanımlanmıştır (N. K. Sharma vd., 2015). Bu durum genellikle orta yaş ve yaşlı bireylerde rapor edilmekle birlikte, infantlar dahil her yaş grubunda görülebilmektedir (Chhabra & Chhabra, 2011). Tekrarlayan dislokasyon epizodları disk, kapsül ve ligamentöz yapıları daha fazla zedeleyerek progresif internal düzensizlik ve dislokasyon nüksüne eğilimi artırabilir (Undt. & G., 2011).

Rekürren TME dislokasyonu, klinisyenler için halen önemli bir yönetim zorluğu oluşturmaktadır ve ideal bir tedavi modalitesi bulunmamaktadır. Tedavi seçeneklerinin geniş çeşitliliği, bu klinik durumun yönetiminin karmaşıklığını yansıtmaktadır. Başarılı bir tedavi için, uygulanan yöntem dislokasyonun altında yatan etiyojisine yönelik olmalıdır. Ancak rekürren TME dislokasyonunun etiyojisi halen yeterince anlaşılmamıştır. Örneğin, disk gevşekliği sorumlu ise, rezorbe olmayan süturlar veya ortodontik mini vida kullanılarak yapılan disk plikasyonu, kondil–disk–fossa ilişkisinin düzeltilmesini ve senkronize hareketlerin sağlanmasını mümkün kılabilir (Zachariah, Neelakandan, & Ahamed, 2015b). Artiküler eminens morfolojisi dislokasyonun nedeni olarak düşünülüyorsa eminektomi veya eminoplasti yararlı olabilir. Lateral pterigoid kas distonisi söz konusu ise, lateral pterigoid miyotomi veya botulinum toksin A enjeksiyonu dislokasyonun kontrolünde etkili olabilir. Dislokasyonun etiyojisinin anamnez, klinik muayene ve görüntüleme ile belirlenmesi literatürde yeterince tanımlanmamıştır. Lateral pterigoid spazmı veya distonisi şüphesi varsa lateral pterigoid miyotomi de uygulanmaktadır. Eminektomi kondil başının serbest hareketini sağlayarak kondilin eminens önünde takılmasını önler ve acil redüksiyon gereksinimini azaltır. Disk plikasyonu ise kondil ve disk arasındaki senkronize hareketi destekleyerek ligamentöz yaralanmaları azaltmayı hedefler.

Otolog kan enjeksiyonu, üst eklem boşluğu ve lateral kapsüle uygulanarak literatürde geniş şekilde tanımlanmış ve ortalama 16 aylık takipte %80 başarı

oranı bildirilmiştir. Bu etkinin, retrodiscal doku ve eklem kapsülünde fibrotik değişikliklerin indüksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir; bu bulgu domuz ve tavşan modellerinde histolojik olarak gösterilmiştir (Gulses vd., 2013). Ancak manyetik rezonans görüntüleme yapısal eklem değişiklikleri saptanmamıştır (Candirli, Yüce, Cavus, Akin, & Cakir, 2012). Hem üst eklem boşluğuna hem de perikapsüler dokulara enjeksiyon yapılmasının yalnızca üst eklem boşluğuna uygulamaya kıyasla daha yüksek etkinlik sağladığı bildirilmiştir (Daif, 2010).

Lateral pterigoid kasa botulinum toksin enjeksiyonu da yaklaşık %80 başarı oranı ile rapor edilmiştir; ancak toksinin geçici etkisi nedeniyle hastaların tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyabileceği düşünülmektedir. Ayrıca uzun dönem ve geniş örneklemlili çalışmalar yetersizdir (Tocaciu vd., 2019).

Modifiye dekstroze enjeksiyonu, minimal invaziv tedaviler arasında umut verici yeni bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Kırk beş hastalık bir çalışmada 18 aylık takipte %91 başarı oranı bildirilmiştir. Bu sonuçların diğer çalışmalar tarafından doğrulanması durumunda modifiye dekstrozun rekürren TME dislokasyonu tedavisinde diğer yöntemleri aşabileceği öngörülebilir (Tocaciu vd., 2019).

Mevcut çalışmalar, minimal invaziv veya cerrahi yöntemler arasında belirgin bir üstünlük göstermemekte; ancak genel bir prensip olarak konservatif ve minimal invaziv tedavilerin öncelikle denenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Tocaciu vd., 2019).

Rekürren temporomandibular eklem (TME) dislokasyonunun cerrahi tedavisine ilişkin geniş örneklemlili ve uzun dönem takipli çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca aynı hastada birden fazla cerrahi yöntemin birlikte uygulanmasını (örneğin disk plikasyonu ve eminektomi kombinasyonu) değerlendiren çalışmalar da yetersizdir. Günümüzde minimal invaziv tedavinin temelini otolog kan enjeksiyonu oluşturmaktadır; ancak modifiye dekstroze enjeksiyonunun bu yöntemin yerini alabilecek potansiyel bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Lateral pterigoid kasa botulinum toksin enjeksiyonu ve OK-432 uygulamaları da olumlu sonuçlar bildirmiştir; ancak bu yöntemler geniş hasta serileri ile doğrulanmamıştır (Tocaciu vd., 2019).

Cerrahi tedavide temel yaklaşım eminektomi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, disk plikasyonu 27 hastalık bir seride 12 aylık takipte %100 başarı oranı bildirilmesi ile umut verici bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Eminoplasti de çeşitli modifikasyonlarla etkili bir tedavi yöntemi olabilir. Ancak mini plak kullanımı veya blok greftleme içeren teknikler, fiksasyon başarısızlığı ve donör saha morbiditesi gibi riskler taşımaktadır (Tocaciu vd., 2019).

Rekürren TME dislokasyonunun yönetimi için çok sayıda tedavi yöntemi tanımlanmıştır. Cerrah, tedavi yaklaşımını belirlerken hastanın cerrahiye uygunluğunu ve olası etyolojik faktörleri dikkate almalıdır. Mevcut kanıtlar,

minimal invaziv yönetimde öncelikle otolog kan enjeksiyonu veya modifiye dekstrozu enjeksiyonunun denemesini desteklemektedir. Cerrahi yaklaşımların (disk plikasyonu, eminektomi veya eminoplasti) başarı oranları birbirine benzer olup, tedavi seçimi hastaya özgü klinik duruma göre bireyselleştirilmelidir.

Kaynakça

- Aizenberg, N. (2025, Temmuz 1). yourTMJ Guidebook: What is TMJ and How Can You Treat It? <https://yourtmj.com/blogs/yourtmj-blog/yourtmj-guidebook-what-is-tmj-and-how-can-you-treat-it>
- Bayoumi, A. M., Al-Sebaei, M. O., Mohamed, K. M., Al-Yamani, A. O., & Makrami, A. M. (2014). Arthrocentesis followed by intra-articular autologous blood injection for the treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(10), 1224-1228. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.05.004>
- Candırlı, & Yüce. (2011). Histopathologic evaluation of autologous blood injection to the temporomandibular joint. *Journal of Craniofacial Surgery*, 22(6), 2202-2204. https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/abstract/2011/11000/histopathologic_evaluation_of_autologous_blood.48.aspx
- Candırlı, C., Yüce, S., Cavus, U. Y., Akin, K., & Cakir, B. (2012). Autologous blood injection to the temporomandibular joint: Magnetic resonance imaging findings. *Imaging Science in Dentistry*, 42(1), 13-18. <https://doi.org/10.5624/isd.2012.42.1.13>
- Chhabra, S., & Chhabra, N. (2011). Recurrent bilateral TMJ dislocation in a 20-month-old child: A rare case presentation. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 29(6 Suppl 2), S104-106. <https://doi.org/10.4103/0970-4388.90758>
- Coser, R., da Silveira, H., Medeiros, P., & Ritto, F. G. (2015). Autologous blood injection for the treatment of recurrent mandibular dislocation. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(8), 1034-1037. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.05.004>
- Cottrel, & Wolford. (1993). *The Mitek mini anchor in maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg Educational Summaries and Outlines*, 57(3), 150.
- Daif, E. T. (2010). Autologous blood injection as a new treatment modality for chronic recurrent temporomandibular joint dislocation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 109(1), 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.08.002>
- de Almeida, V. L., de S. Vitorino, N., de O. Nascimento, A. L., da Silva Júnior, D. C., & de Freitas, P. H. L. (2016). Stability of treatments for recurrent temporomandibular joint luxation: A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(3), 304-307. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.10.022>
- de Almeida, V. L., Vitorino, N. de S., Nascimento, A. L. de O., da Silva Júnior, D. C., & de Freitas, P. H. L. (2016). Stability of treatments for recurrent

temporomandibular joint luxation: A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(3), 304-307.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.10.022>

de Freitas Silva, & Leonardo. (2016). *Treatment of chronic recurrent temporomandibular joint dislocation.*

Gulses, A., Bayar, G. R., Aydintug, Y. S., Sencimen, M., Erdogan, E., & Agaoglu, R. (2013). Histological evaluation of the changes in temporomandibular joint capsule and retrodiscal ligaments following autologous blood injection. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 41(4), 316-320. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2012.10.010>

Gupta, D., Rana, A. S., & Verma, V. K. (2013). Treatment of recurrent TMJ dislocation in geriatric patient by autologous blood—A technique revisited. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 3(1), 39-41.
<https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2012.11.004>

Güven, O. (2009). Management of chronic recurrent temporomandibular joint dislocations: A retrospective study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 37(1), 24-29.
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2008.08.005>

Kahveci, R., Simsek, M. E., Akın, S., Ozbek, S., Ozgenel, G. Y., & Gökmen, Z. G. (2013). Treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 12(4), 379-381.
<https://doi.org/10.1007/s12663-012-0403-5>

Kato, T., Shimoyama, T., Nasu, D., Kaneko, T., Horie, N., & Kudo, I. (2007). Autologous blood injection into the articular cavity for the treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation: A case report. *Journal of Oral Science*, 49(3), 237-239. <https://doi.org/10.2334/josnusd.49.237>

Le Goff, Lefaucheur, & Fetter. (2016). Recurrent bilateral dislocation of the temporomandibular joint induced by clonazepam in a Parkinsonian patient. *Clinical Neuropharmacology*, 39(1), 66.

LECLERC, G. (1943). Un nouveau procede de butee dans le traitement chirurgical de la luxation reidivante de la machoire inferieure. *Mem. Acad. Chir (Paris)*, 69, 457-459.

Liddell, A., & Perez, D. E. (2015). Temporomandibular Joint Dislocation. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 27(1), 125-136.
<https://doi.org/10.1016/j.coms.2014.09.009>

Machon, V., Abramowicz, S., Paska, J., & Dolwick, M. F. (2009). Autologous blood injection for the treatment of chronic recurrent temporomandibular joint dislocation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of*

- the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 67(1), 114-119. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.08.044>
- Matsushita, K., Abe, T., & Fujiwara, T. (2007a). OK-432 (Picibanil) sclerotherapy for recurrent dislocation of the temporomandibular joint in elderly edentulous patients: Case reports. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 45(6), 511-513. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2006.09.002>
- Matsushita, K., Abe, T., & Fujiwara, T. (2007b). OK-432 (Picibanil) sclerotherapy for recurrent dislocation of the temporomandibular joint in elderly edentulous patients: Case reports. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 45(6), 511-513. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2006.09.002>
- Murakami, Hori, & Yamaguchi. (2015). Synovial Plicae and Temporomandibular Joint Disorders: Surgical Findings—ScienceDirect. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(5), 827-833. Geliş tarihi gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278239114018370>
- Myrhaug. (1951). A New Method of Operation for Habitual Dislocation of the Mandible.—Review of Former Methods of Treatment: *Acta Odontologica Scandinavica*: Vol 9 , No 3-4—Get Access. Geliş tarihi 25 Ocak 2026, gönderen <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/00016355109012789>
- Ogita, S., Tsuto, T., Nakamura, K., Deguchi, E., Tokiwa, K., & Iwai, N. (1996). OK-432 therapy for lymphangioma in children: Why and how does it work? *Journal of Pediatric Surgery*, 31(4), 477-480. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(96\)90478-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(96)90478-9)
- Oztel, M., Bilski, W. M., & Bilski, A. (2017). Botulinum toxin used to treat recurrent dislocation of the temporomandibular joint in a patient with osteoporosis. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 55(1), e1-e2. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.05.012>
- Pinto, A. S. R., McVeigh, K. P., & Bainton, R. (2009). The use of autologous blood and adjunctive “face lift” bandage in the management of recurrent TMJ dislocation. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 47(4), 323-324. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2009.01.001>
- Raja, V. (2021). *Temporomandibular Joint Dislocation*. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1346-6_64
- Rath, A. A., & Sahoo, L. (2024). *Treatment and management of temporomandibular joint dislocation in elderly: A clinical review*.
- Sahoo, N. K., & Bhardwaj, P. K. (2013). Radiographic assessment of changes in articular tubercle after Dautrey’s procedure. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of*

- Oral and Maxillofacial Surgeons*, 71(2), 249-254.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.10.005>
- Sharma, N. K., Singh, A. K., Pandey, A., Verma, V., & Singh, S. (2015). Temporomandibular joint dislocation. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 6(1), 16-20. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.168212>
- Sharma, V., Anchlia, S., Sadhwani, B. S., Bhatt, U., & Rajpoot, D. (2022). Arthrocentesis Followed by Autologous Blood Injection in the Treatment of Chronic Symptomatic Subluxation of Temporomandibular Joint. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 21(4), 1218-1226.
<https://doi.org/10.1007/s12663-021-01540-1>
- Taglialatela Scafati, C., & Taglialatela Scafati, S. (2012). Role of orthognathic surgery in the treatment of recurrent mandibular dislocation: Importance of mandibular ramus inclination. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 23(5), e420-423. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31825e3ca2>
- Themes, U. F. O. (2018, Ocak 26). Arthroscopic electrothermal capsulorrhaphy for the treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation. Geliş tarihi 25 Ocak 2026, gönderen Pocket Dentistry website:
<https://pocketdentistry.com/arthroscopic-electrothermal-capsulorrhaphy-for-the-treatment-of-recurrent-temporomandibular-joint-dislocation/>
- Tocaciu, S., McCullough, M. J., & Dimitroulis, G. (2019). Surgical management of recurrent TMJ dislocation—A systematic review. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 23(1), 35-45. <https://doi.org/10.1007/s10006-019-00746-5>
- Torres, D. E., & McCain, J. P. (2012). Arthroscopic electrothermal capsulorrhaphy for the treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(6), 681-689.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.03.008>
- Undt., & G. (2011). Temporomandibular Joint Eminectomy for Recurrent Dislocation—Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. Geliş tarihi 23 Ocak 2026, gönderen
[https://www.oralmaxsurgeryatlas.theclinics.com/article/S1061-3315\(11\)00033-3/abstract](https://www.oralmaxsurgeryatlas.theclinics.com/article/S1061-3315(11)00033-3/abstract)
- Vázquez Bouso, O., Forteza González, G., Mommsen, J., Grau, V. G., Rodríguez Fernández, J., & Mateos Micas, M. (2010). Neurogenic temporomandibular joint dislocation treated with botulinum toxin: Report of 4 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 109(3), e33-37. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.10.046>
- Ying, B., Hu, J., & Zhu, S. (2013). Modified Leclerc blocking procedure with miniplates and temporal fascial flap for recurrent temporomandibular joint dislocation. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 24(3), 740-742.
<https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3182802441>

- Yoshida, K. (2018). Botulinum Neurotoxin Injection for the Treatment of Recurrent Temporomandibular Joint Dislocation with and without Neurogenic Muscular Hyperactivity. *Toxins*, 10(5).
<https://doi.org/10.3390/toxins10050174>
- Zachariah, T., Neelakandan, R. S., & Ahamed, M. I. T. (2015a). Disc Anchoring with an Orthodontic Mini-Screw for Chronic Meniscocondylar Dislocation of TMJ. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 14(3), 735-744.
<https://doi.org/10.1007/s12663-014-0729-2>
- Zachariah, T., Neelakandan, R. S., & Ahamed, M. I. T. (2015b). Disc Anchoring with an Orthodontic Mini-Screw for Chronic Meniscocondylar Dislocation of TMJ. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 14(3), 735-744.
<https://doi.org/10.1007/s12663-014-0729-2>
- Zhou, H., Hu, K., & Ding, Y. (2014a). Modified dextrose prolotherapy for recurrent temporomandibular joint dislocation. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 52(1), 63-66.
<https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.08.018>
- Zhou, H., Hu, K., & Ding, Y. (2014b). Modified dextrose prolotherapy for recurrent temporomandibular joint dislocation. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 52(1), 63-66.
<https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.08.018>



BÖLÜM 8

Diş Hekimliğinde Görülen Klinik Acil Durumlar

Fariz Selimli¹ & Meryem Taş Reyhanioglu² & Mustafa Salih Gürbüz³

1. GİRİŞ

Diş hekimliği, geleneksel olarak ağız ve diş sağlığına odaklanan bir disiplin olarak tanımlansa da günümüzde klinik uygulamalar sistemik sağlık ile yakın bir etkileşim içerisinde yürütülmektedir. Dental tedaviler sırasında uygulanan lokal anestezipler, cerrahi girişimler ve psikolojik stres faktörleri, hastanın fizyolojik dengesini etkileyerek çeşitli medikal acil durumların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu durum, diş hekimliğini yalnızca lokal tedavi uygulamalarının gerçekleştirildiği bir alan olmaktan çıkarak, bütüncül hasta yönetimini zorunlu kılan bir sağlık disiplini hâline getirmiştir (Malamed, 2015).

Literatürde, diş hekimliği kliniklerinde karşılaşılan acil durumların görülme sıklığının düşük olduğu bildirilmekle birlikte, bu durumların çoğunlukla ani başlangıçlı ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici nitelikte olduğu vurgulanmaktadır (Müller et al., 2008). Özellikle yaşlı bireylerde sistemik hastalık prevalansının artması, kronik hastalıklara eşlik eden çoklu ilaç kullanımı ve dental tedavilere bağlı stres yanıtı, klinik acil durum riskini belirgin şekilde artırmaktadır (Anders & Comeau, 2010). Bu bağlamda, modern diş hekimliği pratiğinde acil durum yönetimi, temel klinik yeterliliklerden biri olarak kabul edilmektedir.

Acil durum yönetimi kavramı, yalnızca müdahale aşamasını değil; risklerin önceden tanımlanmasını, önleyici stratejilerin uygulanmasını ve klinik ortamın bu durumlara hazır hâle getirilmesini kapsayan çok boyutlu bir süreci ifade etmektedir. Güncel kılavuzlar, diş hekimlerinin acil durumlara yönelik bilgi ve becerilerini sürekli olarak güncellemelerini, klinik ekip ile koordineli bir yaklaşım benimsemelerini ve kanıta dayalı protokoller doğrultusunda hareket etmelerini önermektedir (American Dental Association [ADA], 2020; Resuscitation Council UK, 2021).

¹ Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD., ORCID: 0000-0001-7760-2331

² Arş. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD., ORCID: 0009-0008-8069-3025

³ Arş. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD., ORCID: 0009-0007-9611-1934

Bu kitap bölümünün amacı, diş hekimliğinde görülen klinik acil durumları teorik ve kavramsal bir çerçeve içerisinde ele alarak; bu durumların sınıflandırılmasını, klinik önemini ve yönetim ilkelerini güncel literatür ışığında değerlendirmektir. Böylece diş hekimlerine, klinik uygulamalarda rehberlik edebilecek sistematik bir yaklaşım sunulması hedeflenmektedir.

2. DIŞ HEKİMLİĞİNDE ACİL DURUMLARIN SINIFLANDIRILMASI

Klinik acil durumların etkili bir şekilde yönetilebilmesi için, bu durumların etiyojik ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılması büyük önem taşımaktadır. Sınıflandırma, yalnızca tanımlayıcı bir araç olmayıp; risk değerlendirmesi, klinik karar verme süreci ve müdahale algoritmalarının oluşturulmasında temel bir rehber niteliği taşımaktadır. Diş hekimliği literatüründe acil durumlar genel olarak medikal ve dental olmak üzere iki ana başlık altında ele alınmaktadır (ADA, 2020).

2.1. Medikal Acil Durumlar

Medikal acil durumlar, hastanın fizyolojik yapısında meydana gelen ani değişiklikler sonucu ortaya çıkan ve çoğunlukla dental tedavi sırasında veya hemen sonrasında gelişen klinik tablolardır. Bu durumlar, stres yanıtı, ağrı, kullanılan farmakolojik ajanlar veya mevcut sistemik hastalıkların dekompanseasyonu ile ilişkilendirilmektedir (Malamed, 2015).

Literatürde diş hekimliği pratiğinde en sık karşılaşılan medikal acil durumlar arasında senkop, hipoglisemi, anafilaktik reaksiyonlar, astım krizleri, epileptik nöbetler ve kardiyak olaylar yer almaktadır (Anders & Comeau, 2010; Müller et al., 2008). Bu durumların ortak özelliği, çoğu zaman hızlı gelişmeleri ve gecikmiş müdahale durumunda ciddi sonuçlara yol açabilmeleridir.

Medikal acil durumların önemli bir kısmının, ayrıntılı hasta anamnezi ve risk değerlendirmesi ile öngörülebilir olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle güncel yaklaşımlar, acil durum yönetimini reaktif bir süreçten ziyade proaktif ve önleyici bir klinik strateji olarak ele almaktadır (ADA, 2020).

2.2. Dental Acil Durumlar

Dental acil durumlar, doğrudan oral ve maksillofasiyal dokuları ilgilendiren, hastada şiddetli ağrı, fonksiyon kaybı veya sistemik komplikasyon riski oluşturan klinik tablolardır. Bu grupta akut odontojenik enfeksiyonlar, dental travmalar, pulpal ve periapikal patolojilere bağlı şiddetli ağrılar ile kontrol altına alınamayan postoperatif kanamalar yer almaktadır (Malamed, 2015).

Dental acil durumlar genellikle yaşamı doğrudan tehdit edici olmasalar da, tedavi edilmedikleri takdirde enfeksiyonun yayılımı, hava yolu obstrüksiyonu ve sepsis gibi ciddi sistemik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle

literatürde dental acil durumların da en az medikal acil durumlar kadar ciddiyetle ele alınması gerektiği vurgulanmaktadır (ADA, 2020).

Ayrıca dental acil durumların etkin yönetimi, yalnızca klinik prognozu iyileştirmekle kalmayıp; hastanın yaşam kalitesinin korunması, ağrı kontrolünün sağlanması ve dental anksiyetenin azaltılması açısından da önemli bir role sahiptir (Anders & Comeau, 2010).

3. MEDİKAL ACİL DURUMLAR

Medikal acil durumların patofizyolojisi incelendiğinde, çoğunlukla otonom sinir sistemi aktivasyonu, metabolik dengesizlikler veya kardiyorespiratuvar fonksiyonlardaki ani değişikliklerin rol oynadığı görülmektedir. Bu durumlar arasında en sık bildirilenler senkop, hipoglisemi, anafilaktik reaksiyonlar, astım krizleri, epileptik nöbetler ve kardiyak olaylardır (Anders & Comeau, 2010). Bu klinik tabloların ortak özelliği, erken dönemde tanınmadıklarında hızlı klinik kötüleşmeye yol açabilmeleridir.

Senkop, diş hekimliği pratiğinde en sık karşılaşılan medikal acil durum olup, genellikle vazovagal mekanizma ile açıklanmaktadır. Dental anksiyete, ağrı ve uzun süreli dik pozisyon gibi faktörler, serebral perfüzyonun azalmasına neden olarak geçici bilinç kaybı ile sonuçlanabilmektedir (Malamed, 2015). Hipoglisemi ise özellikle diyabetik hastalarda, uzun süren dental işlemler ve açlık durumları ile ilişkilendirilmekte olup, erken müdahale edilmediğinde bilinç kaybı ve nörolojik hasara yol açabilmektedir (ADA, 2020).

Anafilaktik reaksiyonlar ve astım krizleri, dental tedavi sırasında kullanılan ilaçlar veya alerjenlere bağlı olarak gelişen, solunum sistemini doğrudan etkileyen acil durumlardır. Literatürde bu durumların nadir görülmesine rağmen, mortalite riski taşıması nedeniyle diş hekimlerinin bu klinik tabloları erken dönemde tanıyabilmelerinin hayati olduğu vurgulanmaktadır (Müller et al., 2008). Benzer şekilde epileptik nöbetler ve kardiyak acil durumlar da, sistemik hastalık öyküsü bulunan bireylerde dental stresin tetikleyici rol oynadığı klinik tablolar arasında yer almaktadır (Anders & Comeau, 2010).

Güncel literatür, medikal acil durumların büyük bir kısmının ayrıntılı hasta anamnezi, risk değerlendirmesi ve önleyici klinik yaklaşımlar ile öngörülebilir ve önlenabilir olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle modern diş hekimliği pratiğinde medikal acil durumlar, yalnızca müdahale edilmesi gereken olaylar olarak değil; önlenmesi gereken klinik riskler olarak ele alınmaktadır (ADA, 2020).

4.MEDİKAL ACİL DURUMLARDA YÖNETİM YAKLAŞIMLARI

Diş hekimliği kliniklerinde ortaya çıkan medikal acil durumlar, nadir görülmelerine karşın hızlı tanı ve doğru müdahale gerektiren, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden klinik tablolardır. Bu durumların etkin yönetimi, hastanın sistemik stabilitesinin korunması ve komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Malamed, 2015; American Dental Association [ADA], 2020).

➤ **Senkop (Vazovagal Bayılma)**

Senkop, diş hekimliği pratiğinde en sık karşılaşılan medikal acil durumdur ve çoğunlukla anksiyete, ağrı veya postüral değişikliklere bağlı olarak gelişmektedir. Müdahalenin temel amacı serebral perfüzyonun yeniden sağlanmasıdır (Malamed, 2015).

Yönetim basamakları:

1. Dental işlem derhal sonlandırılmalıdır.
2. Hasta supin pozisyona alınmalı ve alt ekstremiteler elevasyona getirilmelidir.
3. Hava yolu açıklığı kontrol edilmeli ve sağlanmalıdır.
4. Sıkı giysiler gevşetilmelidir.
5. Oksijen desteği uygulanmalıdır.
6. Vital bulgular izlenmelidir.
7. Bilinç geri döndükten sonra hasta yavaşça oturur pozisyona getirilmelidir.
8. Tekrarlayan senkop öyküsü olan hastalarda dental tedavi ertelenmelidir.

➤ **Hipoglisemi**

Hipoglisemi, özellikle diyabetik hastalarda dental tedavi sırasında ortaya çıkabilen ciddi bir metabolik acil durumdur. Müdahalenin amacı kan glukoz düzeyinin hızla normal sınırlara çıkarılmasıdır (ADA, 2020).

Bilinci açık hastada:

1. Dental işlem durdurulmalıdır.
2. Hastaya oral glukoz (şeker, meyve suyu veya glukoz tableti) verilmelidir.
3. Klinik yanıt 10–15 dakika içinde değerlendirilmelidir.
4. Gerekirse oral glukoz tekrarlanmalıdır.

Bilinci kapalı hastada:

1. Ağızdan hiçbir madde verilmemelidir.
2. Hava yolu açıklığı sağlanmalıdır.

3. İntramüsküler glukagon veya intravenöz dekstroz uygulanmalıdır.
4. Oksijen desteği verilmelidir.
5. Acil tıbbi yardım çağrılmalıdır.

➤ **Anafilaktik Reaksiyon**

Anafilaksi, hızlı başlangıçlı ve yaşamı tehdit eden bir hipersensitivite reaksiyonudur. Erken tanı ve epinefrin uygulaması mortalitenin azaltılmasında kritik rol oynamaktadır (Malamed, 2015).

Yönetim basamakları:

1. Dental işlem derhal durdurulmalıdır.
2. İntramüsküler epinefrin uygulanmalıdır.
3. Hasta supin pozisyona alınmalı; solunum sıkıntısı varsa yarı oturur pozisyon tercih edilmelidir.
4. Oksijen desteği sağlanmalıdır.
5. Hava yolu, solunum ve dolaşım sürekli değerlendirilmelidir.
6. Antihistaminik ve kortikosteroid gibi destekleyici tedaviler uygulanabilir.
7. Acil tıbbi yardım çağrılmalıdır.
8. Hasta stabilize edilene kadar izlem sürdürülmelidir.

➤ **Astım Krizi**

Astım krizi, bronkospazma bağlı olarak gelişen ve solunum fonksiyonlarını etkileyen önemli bir acil durumdur (ADA, 2020).

Yönetim basamakları:

1. Dental işlem sonlandırılmalıdır.
2. Hasta dik veya yarı oturur pozisyona getirilmelidir.
3. Hastanın kendi bronkodilatör inhaleri kullanılmalıdır.
4. Oksijen desteği verilmelidir.
5. Klinik yanıt alınamazsa inhaler uygulaması tekrarlanmalıdır.
6. Solunum sıkıntısının artması durumunda acil tıbbi yardım çağrılmalıdır.

➤ **Epileptik Nöbet**

Epileptik nöbetler, dental stres veya ilaç etkileşimleri ile tetiklenebilir. Müdahalenin temel amacı hastayı travmadan korumak ve hava yolu güvenliğini sağlamaktır (Malamed, 2015).

Yönetim basamakları:

1. Dental işlem derhal durdurulmalıdır.

2. Hasta çevresel travmalardan korunmalıdır.
3. Ağız içine herhangi bir cisim yerleştirilmemelidir.
4. Hava yolu açıklığı izlenmelidir.
5. Nöbet süresi takip edilmelidir.
6. Nöbet sonrasında hasta yan pozisyona alınmalıdır.
7. Uzamış nöbetlerde benzodiazepin uygulanmalıdır.
8. Acil tıbbi yardım çağrılmalıdır.

➤ **Kardiyak Olaylar (Angina Pektoris ve Miyokard Enfarktüsü)**

Kardiyak olaylar, dış hekimliği pratiğinde nadir görülmekle birlikte mortalitesi yüksek acil durumlardır (Resuscitation Council UK, 2021).

Angina pektoris şüphesinde:

1. Dental işlem durdurulmalıdır.
2. Hasta yarı oturur pozisyona alınmalıdır.
3. Sublingual nitrogliserin uygulanmalıdır.
4. Oksijen desteği verilmelidir.
5. Ağrı devam ederse miyokard enfarktüsü düşünülmelidir.

Miyokard enfarktüsü şüphesinde:

1. Acil tıbbi yardım çağrılmalıdır.
2. Hasta rahat pozisyona alınmalıdır.
3. Oksijen desteği sağlanmalıdır.
4. Vital bulgular sürekli izlenmelidir.
5. Kardiyak arrest gelişirse CPR ve AED uygulanmalıdır.

5. DENTAL ACİL DURUMLAR

Akut odontojenik enfeksiyonlar, dental acil durumlar arasında en ciddi klinik tablolardan biri olarak kabul edilmektedir. Bu enfeksiyonlar pulpal ve periapikal dokulardan kaynaklanarak çevre yumuşak dokulara yayılabilmekte ve uygun şekilde tedavi edilmediğinde fasiyal boşluk enfeksiyonları, hava yolu obstrüksiyonu ve sepsis gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilmektedir (ADA, 2020). Bu nedenle literatürde odontojenik enfeksiyonların erken tanı ve etkin drenaj ile kontrol altına alınmasının önemi vurgulanmaktadır.

Dental travmalar da acil müdahale gerektiren önemli klinik durumlardandır. Diş kırıkları, luksasyonlar ve avülsiyonlar, özellikle çocuk ve genç erişkin popülasyonda sık görülmekte olup, tedavinin zamanlaması prognoz üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Travmaya maruz kalan diş ve çevre dokuların

biyolojik yanıtı, erken müdahale ile olumlu yönde etkilenebilmekte ve uzun dönem komplikasyonlar azaltılabilmektedir (Anders & Comeau, 2010).

Postoperatif kanamalar, dental cerrahi işlemler sonrası karşılaşılan ve çoğu zaman sistemik faktörlerle ilişkili olan dental acil durumlardır. Antikoagülan ilaç kullanımı, koagülasyon bozuklukları ve yetersiz lokal hemostaz, bu tür kanamaların başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Literatürde postoperatif kanamaların etkin yönetiminin, lokal önlemler ve sistemik risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesini gerektirdiği belirtilmektedir (ADA, 2020).

Dental acil durumların etkin yönetimi, yalnızca lokal patolojinin kontrol altına alınmasını değil; hastanın ağrı ve anksiyetesinin azaltılmasını, fonksiyonel iyileşmenin sağlanmasını ve sistemik komplikasyonların önlenmesini de kapsamaktadır. Bu nedenle güncel yaklaşımlar, dental acil durumları multidisipliner bir bakış açısı ile ele almayı ve gerektiğinde hastayı ileri sağlık merkezlerine yönlendirmeyi önermektedir (Malamed, 2015).

6. KLİNİK HAZIRLIK VE ÖNLEYİCİ YAKLAŞIMLAR

Diş hekimliğinde klinik acil durumların yönetiminde en etkili yaklaşım, bu durumların ortaya çıkmadan önce öngörülmesi ve önlenmesine yönelik stratejilerin sistematik bir biçimde uygulanmasıdır. Güncel literatürde acil durum yönetimi, yalnızca müdahale odaklı bir süreç olarak değil; risk değerlendirmesi, klinik organizasyon, ekip eğitimi ve önleyici klinik stratejileri içeren bütüncül bir yaklaşım olarak ele alınmaktadır (Malamed, 2015; ADA, 2020). Bu bağlamda klinik hazırlık, modern diş hekimliği pratiğinin vazgeçilmez bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

6.1. Hasta Anamnezi, Risk Sınıflandırması ve Klinik Karar Süreci

Ayrıntılı ve güncel hasta anamnezi, klinik acil durumların önlenmesinde en temel basamak olarak kabul edilmektedir. Literatürde, diş hekimliği kliniklerinde görülen medikal acil durumların önemli bir kısmının, yetersiz anamnez alımı ve risk faktörlerinin göz ardı edilmesi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Anders & Comeau, 2010). Bu nedenle sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, alerji öyküsü ve daha önce yaşanmış acil durumlar mutlaka sorgulanmalıdır.

Risk sınıflandırmasına dayalı klinik karar verme süreci, tedavi planlamasının bireyselleştirilmesini sağlar. Yüksek riskli hastalarda kısa süreli seanslar planlanması, stresin azaltılması ve gerektiğinde medikal konsültasyon alınması önerilmektedir. Güncel kılavuzlar, risk değerlendirmesinin dinamik bir süreç olduğunu ve her randevu öncesinde güncellenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (ADA, 2020).

6.2. Klinik Ortamın Organizasyonu ve Fiziksel Hazırlık

Klinik acil durumlara hızlı ve etkili müdahale edilebilmesi, klinik ortamın fiziksel olarak uygun şekilde organize edilmesini gerektirmektedir. Acil müdahale ekipmanlarının kolay erişilebilir bir alanda bulundurulması, müdahale

süresini kısaltarak hasta prognozunu olumlu yönde etkilemektedir (Resuscitation Council UK, 2021).

Literatürde, otomatik eksternal defibrilatör (AED) bulunan kliniklerde kardiyak acil durumlara müdahale başarısının anlamlı derecede arttığı bildirilmektedir. Bu durum, dış hekimliği kliniklerinde ileri yaşam desteği ekipmanlarının bulundurulmasının önemini ortaya koymaktadır (Müller et al., 2008).

6.3. Acil İlaç Yönetimi ve Farmakolojik Hazırlık

Acil durumların yönetiminde farmakolojik müdahaleler önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle dış hekimliği kliniklerinde bulundurulan acil ilaç setleri, düzenli olarak kontrol edilmeli ve klinik personelin bu ilaçların endikasyonları, dozları ve uygulama yolları konusunda bilgi sahibi olması sağlanmalıdır (Malamed, 2015).

Literatürde özellikle epinefrin, glukoz preparatları, bronkodilatörler ve nitrogliserin gibi ilaçların, dış hekimliği pratiğinde en sık kullanılan acil ilaçlar arasında yer aldığı belirtilmektedir. İlaç yönetimindeki gecikmelerin, klinik sonuçları olumsuz etkileyebileceği vurgulanmaktadır (ADA, 2020).

6.4. Klinik Ekip Eğitimi, Simülasyon ve Kurumsal Hazırlık

Acil durum yönetimi, bireysel klinik bilgi ile sınırlı olmayıp ekip temelli bir yaklaşımı gerektirmektedir. Klinik personelin temel yaşam desteği (BLS) eğitimi alması ve acil durum senaryoları ile düzenli olarak simülasyon çalışmaları yapması, müdahale başarısını artıran önemli faktörler arasında yer almaktadır (Müller et al., 2008).

Simülasyon temelli eğitimlerin, klinik stres altında doğru karar verme becerisini geliştirdiği ve ekip koordinasyonunu güçlendirdiği literatürde sıklıkla vurgulanmaktadır. Bu nedenle güncel rehberler, klinik ekiplerin periyodik eğitim programlarına katılmasını önermektedir (Resuscitation Council UK, 2021).

6.5. Önleyici Klinik Stratejiler ve Hasta Odaklı Yaklaşım

Acil durumların önlenmesine yönelik klinik stratejiler arasında stres ve anksiyete yönetimi önemli bir yer tutmaktadır. Dental anksiyete, vazovagal senkop ve hiperventilasyon gibi acil durumların başlıca tetikleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (Malamed, 2015).

Hasta ile etkili iletişim kurulması, tedavi sürecinin açık bir şekilde anlatılması ve gerektiğinde davranışsal yönlendirme veya sedasyon yöntemlerinin kullanılması, acil durum riskini azaltan önemli yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Literatürde, hasta merkezli yaklaşımın yalnızca klinik sonuçları değil, hasta memnuniyetini ve tedaviye uyumu da olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (Anders & Comeau, 2010).

Tablo 1: Diş Hekimliği Kliniklerinde Acil Durumlara Yönelik Hasta Risk Değerlendirmesi (Malamed, 2015; ADA, 2020)

Risk Faktörü	Klinik Önemi	Önerilen Önlem
Kardiyovasküler hastalıklar	Angina, miyokard enfarktüsü riski	Kısa seanslar, stres azaltımı, konsültasyon
Diyabet	Hipoglisemi / hiperglisemi riski	Açlık süresinin kısaltılması, glukoz takibi
Astım	Bronkospazm riski	İnhaler hazır bulundurulması
Epilepsi	Nöbet riski	Stres azaltımı, ilaç uyumunun sorgulanması
Alerji öyküsü	Anafilaksi riski	Alerjenlerden kaçınma, epinefrin hazır bulundurulması

Tablo 2: Diş Hekimliği Kliniklerinde Bulundurulması Gereken Temel Acil Müdahale Ekipmanları (Resuscitation Council UK, 2021)

Ekipman	Kullanım Amacı
Oksijen tüpü ve maskesi	Hipoksi ve solunum sıkıntısı yönetimi
Aspirasyon cihazı	Hava yolu açıklığının sağlanması
Tansiyon aleti	Hemodinamik durumun izlenmesi
Pulse oksimetre	Oksijen satürasyonunun takibi
Otomatik eksternal defibrilatör (AED)	Kardiyak arrest durumlarında müdahale

Tablo 3: Diş Hekimliği Kliniklerinde Bulundurulması Önerilen Temel Acil İlaçlar (Malamed, 2015; ADA, 2020)

İlaç	Endikasyon
Epinefrin	Anafilaktik reaksiyon
Oral / IV glukoz	Hipoglisemi
Glukagon	Bilinç kapalı hipoglisemi
Bronkodilatör inhaler	Astım krizi
Nitrogliserin	Angina pektoris
Antihistaminik	Alerjik reaksiyonlar
Benzodiazepin	Uzamış epileptik nöbet

6.6. Hukuki, Etik ve Mesleki Sorumluluklar

Diş hekimlerinin acil durumlara hazırlıklı olmaları, yalnızca klinik bir gereklilik değil; aynı zamanda etik ve hukuki bir zorunluluktur. Güncel literatürde, acil durumlara yetersiz müdahale edilmesinin mesleki sorumluluk ve malpraktis iddialarına yol açabileceği vurgulanmaktadır (ADA, 2020).

Bu nedenle diş hekimlerinin, mesleki uygulamalarını güncel bilimsel rehberler doğrultusunda sürdürmeleri, bilgi ve becerilerini sürekli olarak güncellemeleri ve hasta güvenliğini her zaman ön planda tutmaları gerekmektedir.

7. SONUÇ

Bu kitap bölümünde ele alınan medikal ve dental acil durumlar, diş hekimliği kliniklerinde karşılaşılabilecek risklerin çok boyutlu yapısını açıkça ortaya koymaktadır. Senkop, hipoglisemi, anafilaksi ve kardiyak acil durumlar gibi medikal tablolar ile akut odontojenik enfeksiyonlar ve dental travmalar gibi dental aciller, farklı etiyolojik temellere sahip olmalarına rağmen, ortak olarak erken tanı ve zamanında müdahale gerektirmektedir. Literatürde, gecikmiş veya yetersiz müdahalenin morbidite ve mortalite riskini anlamlı düzeyde artırdığı vurgulanmaktadır (Anders & Comeau, 2010; ADA, 2020).

Acil durum yönetiminin etkinliği, yalnızca olay anındaki klinik müdahale ile sınırlı değildir. Güncel yaklaşımlar, ayrıntılı hasta anamnezi, risk sınıflandırması, klinik hazırlık ve önleyici stratejilerin uygulanmasını kapsayan proaktif bir acil durum yönetimi modelini önermektedir. Bu yaklaşım, acil durumların ortaya çıkma olasılığını azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda klinik sonuçları ve hasta güvenliğini de olumlu yönde etkilemektedir (Resuscitation Council UK, 2021).

Klinik ortamın fiziksel donanımı, acil ilaç ve ekipmanların hazır bulundurulması, klinik ekibin temel yaşam desteği ve acil durum protokolleri konusunda düzenli eğitim alması, literatürde etkin acil durum yönetiminin temel belirleyicileri arasında gösterilmektedir (Müller et al., 2008). Bununla birlikte, stres ve anksiyete yönetimi gibi hasta odaklı önleyici yaklaşımlar, özellikle vazovagal senkop ve hiperventilasyon gibi acil durumların sıklığını azaltmada önemli bir rol oynamaktadır (Malamed, 2015).

Sonuç olarak, diş hekimliğinde klinik acil durumların yönetimi; bilgi, deneyim, ekip çalışması ve sürekli mesleki gelişimi içeren dinamik bir süreçtir. Diş hekimlerinin güncel bilimsel kılavuzlar doğrultusunda bilgi ve becerilerini sürekli olarak güncellemeleri, acil durumlara yönelik hazırlık düzeylerini artırmaları ve hasta güvenliğini her zaman ön planda tutmaları, modern diş hekimliği uygulamalarının temel gereklilikleri arasında yer almaktadır. Bu bütüncül yaklaşım, hem klinik sonuçların iyileştirilmesine hem de diş hekimliği pratiğinin güvenli ve sürdürülebilir bir şekilde yürütülmesine katkı sağlamaktadır (Malamed, 2015; Anders & Comeau, 2010).

KAYNAKÇA

- American Dental Association. (2017). *Guidelines for the use of sedation and general anesthesia by dentists*. Chicago, IL: American Dental Association.
- American Dental Association. (2020). *Management of medical emergencies in the dental office*. Chicago, IL: American Dental Association Publishing.
- Anders, P. L., & Comeau, R. L. (2010). Medical emergencies in the dental office: A review of incidence and management. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 31(6), 1–10.
- Atherton, G. J., & McCaul, J. A. (2016). Medical emergencies in dental practice. *British Dental Journal*, 220(2), 91–98. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.73>
- Chapman, P. J. (1997). Medical emergencies in dental practice and choice of emergency drugs and equipment: A survey of Australian dentists. *Australian Dental Journal*, 42(2), 103–108. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1997.tb00109.x>
- Clark, M. S., & Wall, B. E. (2014). Management of medical emergencies in dental practice: A survey of dental practitioners. *Journal of the American Dental Association*, 145(8), 784–791. <https://doi.org/10.14219/jada.2014.44>
- Girdler, N. M., & Smith, D. G. (1999). Prevalence of emergency events in British dental practice and emergency management skills of British dentists. *Resuscitation*, 41(2), 159–167. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(99\)00021-7](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(99)00021-7)
- Greenwood, M., Lowry, R. J., & Newman, P. (1998). Medical emergencies in dental practice: The role of dental staff and the need for training. *British Dental Journal*, 185(8), 409–412. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4809832>
- Little, J. W., Falace, D. A., Miller, C. S., & Rhodus, N. L. (2018). *Dental management of the medically compromised patient* (9th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
- Malamed, S. F. (2015). *Medical emergencies in the dental office* (7th ed.). St. Louis, MO: Elsevier Mosby.
- Müller, M. P., Hänsel, M., Stehr, S. N., Weber, S., & Koch, T. (2008). A state-wide survey of medical emergency management in dental practices. *Anesthesia Progress*, 55(4), 119–124. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-55.4.119>
- Resuscitation Council (UK). (2021). *Medical emergencies and resuscitation standards for dental practice*. London, UK: Resuscitation Council.
- Scully, C., & Wolff, A. (2004). Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 97(1), 64–69. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(03\)00366-9](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(03)00366-9)
- Smith, A., & Cameron, J. (2015). Managing medical emergencies in dental practice. *Dental Update*, 42(3), 218–226. <https://doi.org/10.12968/denu.2015.42.3.218>
- Wilson, M. H., McArdle, N. S., & Fitzpatrick, J. J. (2009). Medical emergencies in dental practice. *Primary Dental Care*, 16(4), 159–164. <https://doi.org/10.1308/135576109789518030>



BÖLÜM 9

Odontojenik Miksoma

Ercan Avcı¹ & Bilal Bahar²

Odontojenik miksoma (OM), odontojenik ektomezankimal dokudan köken alan, nadir görülen, benign karakterli ancak lokal olarak agresif davranış gösterebilen intraosseöz bir neoplazmdir. İlk kez 1947 yılında Thoma ve Goldman tarafından tanımlanmış olup, o tarihten bu yana çene kemiklerinin önemli odontojenik tümörleri arasında kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) güncel sınıflamasında odontojenik miksoma, odontojenik epitelyum içerebilmekle birlikte esas olarak odontojenik ektomezankimden zengin tümörler grubunda yer almaktadır (Thoma & Goldman, 1947).

Klinik Özellikler ve Lokalizasyon

Odontojenik miksomalar en sık mandibulada, özellikle molar–premolar bölgede görülmekle birlikte maksillada da ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak genellikle yavaş büyüyen, ağrısız bir şişlik şeklinde seyir gösterir; bu nedenle erken dönemde fark edilmesi güçtür. Lezyon ilerledikçe kortikal kemikte ekspansiyon, dişlerde yer değiştirme, diastema oluşumu ve nadiren parestezi gibi bulgular ortaya çıkabilir. Maksillada yerleşim gösteren olgularda, anatomik boşluklara yakınlık nedeniyle daha agresif bir yayılım paterni izlenebilmektedir (Simon, Merx, Vuhahula, Ngassapa, & Stoelinga, 2004).

Bu tümör, tüm odontojenik tümörlerin yaklaşık %3–6'sını oluşturarak ameloblastomadan sonra en sık görülen ikinci odontojenik tümör olarak kabul edilmektedir. Epidemiyolojik veriler, lezyonun en sık ikinci ve dördüncü dekadlar arasında ortaya çıktığını, ortalama tanı yaşının ise 25–30 civarında olduğunu göstermektedir. Cinsiyet dağılımı açısından belirgin bir fark bildirilmemekle birlikte, bazı klinik serilerde kadınlarda hafif bir predominans olduğu rapor edilmiştir. Anatomik yerleşim açısından değerlendirildiğinde, mandibula maksillaya kıyasla daha sık etkilenmekte olup, mandibulada özellikle posterior bölge, molar dişler ve ramus bölgesi en yaygın tutulum alanlarıdır. Maksillada görülen olgular ise daha nadir olmakla birlikte, anterior bölge ve maksiller sinüs yerleşimli lezyonların anatomik komşuluklar nedeniyle daha agresif klinik seyir gösterebildiği bildirilmektedir (de Medeiros, da Silva, Santos, Pinto, & de Souza, 2018; MacDonald, 2016; Wright & Vered, 2017).

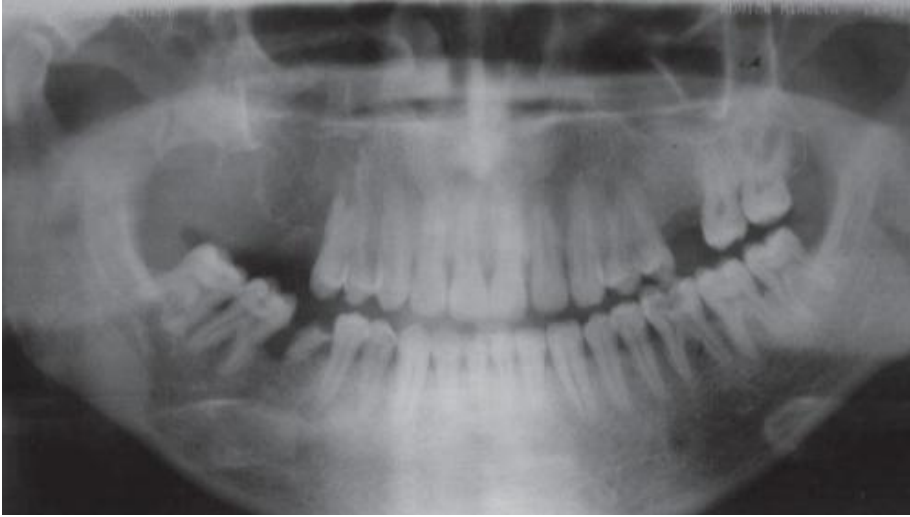
Radyografik Özellikler

¹ Arş. Gör. Dt., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0002-3085-1837

² Dr. Öğr. Üyesi, Şeyh Edebalı Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-4986-075X

Radyografik incelemelerde odontojenik miksona uniloküler veya multiloküler radyolüsens lezyonlar şeklinde izlenir. Multiloküler olgularda “bal peteği”, “sabun köpüğü” veya “tenis raketi” görünümü karakteristiktir. Ancak bu radyolojik paternler spesifik olmayıp ameloblastoma, santral dev hücreli granülom ve fibroz displazi gibi lezyonlarla ayırıcı tanı gerektirir (Kaffe, Naor, & Buchner, 1997).

Odontojenik miksonanın radyografik görünümü geniş bir varyasyon göstermekle birlikte, tanı koydurucu nitelikte patognomonik bir özellik içermez. Lezyon, radyolojik incelemelerde tek odacıklı (uniloküler) ya da çok odacıklı (multiloküler) radyolüsensi şeklinde izlenebilir. Multiloküler olgularda, fibröz septaların oluşturduğu internal yapı nedeniyle karakteristik olarak “sabun köpüğü” (soap bubble), “bal peteği” (honeycomb) ya da septaların birbirini dik açılarla kesmesi sonucu ortaya çıkan “raket teli” (tennis racket) görünümü tanımlanmaktadır. Lezyonun çevre dokular üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, komşu dişlerde yer değiştirme (distraksiyon) sıklıkla gözlenirken, diş kökü rezorpsiyonu ameloblastomaya kıyasla daha az oranda rapor edilmektedir. Ayrıca lezyonun yavaş fakat infiltratif büyüme özelliğine bağlı olarak kortikal kemikte ekspansiyon ve ileri olgularda kortikal perforasyon gelişebildiği bildirilmektedir (Akkitap, Tarçın, İdman, & Gümrü, 2021; Juengsomjit, Arayasantiparb, Ghazali, & Kosanwat, 2024; Noffke, Chabikuli, & Bouckaert, 2007).



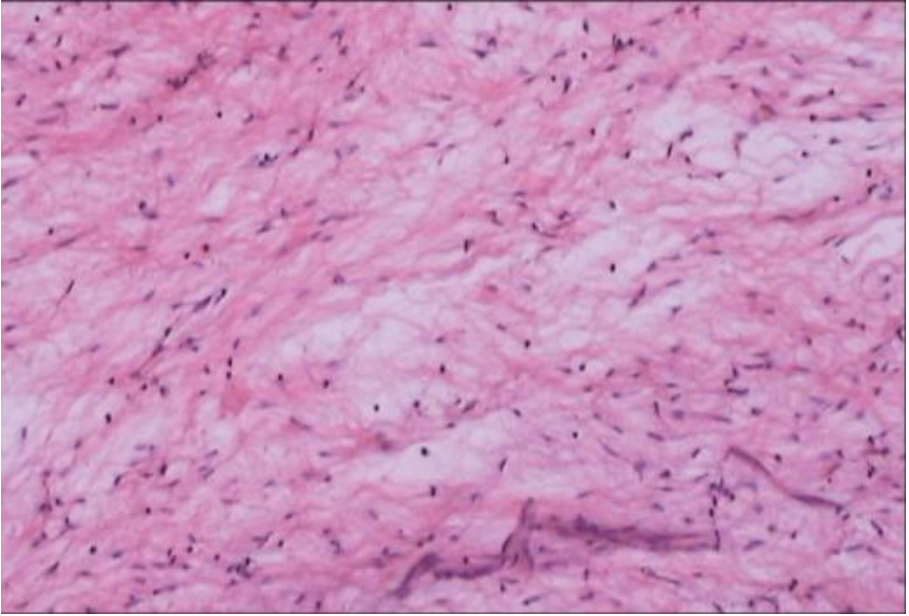
Şekil 1. Sağ maksiller bölgede, maksiller sinüsü etkileyen, 'sabun köpüğü' görünümünde çok bölmeli radyolüsens lezyon (Sivakumar, Kavitha, Saraswathi, & Sivapathasundharam, 2008).

Histopatolojik Özellikleri ve Tedavisi

Histopatolojik olarak odontojenik miksoma, gevşek ve myksoid bir stromada yer alan iğsi, yıldızsı veya oval şekilli hücrelerden oluşur. Stromanın zengin mukopolisakkarit içeriği tümöre jelatinöz bir kıvam kazandırır. Kollajen liflerin genellikle az miktarda olduğu ve lezyonun kapsül yapısından yoksun olduğu bildirilmiştir. Bazı olgularda odontojenik epitel kalıntıları saptanabilse de, bu yapıların tanı için zorunlu olmadığı kabul edilmektedir.

Her ne kadar histolojik olarak benign özellikler gösterse de odontojenik miksomanın kapsülsüz yapısı ve çevre kemik dokulara infiltratif büyüme paterni cerrahi tedaviyi güçleştirmektedir. Küretaj veya sınırlı cerrahi girişimler sonrası nüks oranlarının %10–33 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle büyük, multiloküler veya maksilla yerleşimli lezyonlarda geniş cerrahi rezeksiyon ve uzun süreli klinik-radyolojik takip önerilmektedir (Boffano vd., 2011; Lo Muzio, 2008).

Mikroskopik inceleme, odontojenik miksomanın tanısında altın standart olarak kabul edilmekte olup, lezyon histopatolojik olarak embriyonik mezenkim ya da dental papillaya benzer bir morfolojik görünüm sergiler. Histolojik değerlendirmede, bol miktarda mukopolisakkarit içeren gevşek bir stromanın varlığı dikkat çekicidir; bu stromal yapı özellikle hyaluronik asit ve kondroitin sülfat gibi asit mukopolisakkaritler açısından zengindir. Bu zemin içerisinde iğsi, yıldız (stellat) ya da mekik şeklinde hücreler düzensiz olarak dağılmış şekilde izlenir. Kollajen lifleri genellikle ince yapılı ve düzensiz dağılım gösterir; ancak kollajen içeriğinin belirgin derecede arttığı olgularda lezyon “odontojenik miksofibroma” olarak adlandırılmaktadır. Vaskülarizasyon genellikle sınırlı olup, kan damarları az sayıda ve çoğunlukla lezyonun periferik alanlarında lokalizedir. Ayırıcı tanıda, histolojik benzerlikler nedeniyle dental folikül, dental papilla ve gelişmekte olan diş germinin dikkatle dışlanması gerekmektedir. Bunun yanı sıra, kondromiksoid fibrom ve rabdomiyosarkom gibi malign mezenkimal tümörler de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalı ve uygun histopatolojik kriterler ile ekarte edilmelidir (Ghazali, Arayasantiparb, Juengsomjit, & Lam-ubol, 2021; Li, Sun, & Luo, 2006; Martínez-Mata vd., 2008).



Şekil 2. Mikrofotograf, miksoid bir stroma içinde lifli doku ve göze çarpmayan odontojenik epitel şeritlerinin karışık bir alanını göstermektedir; büyütme: x100 (Sivakumar vd., 2008).

Son yıllarda gerçekleştirilen moleküler ve immünohistokimyasal çalışmalar, odontojenik miksomanın patogeneğinde belirli hücresel sinyal yollarının ve ekstrasellüler matris düzenleyici mekanizmaların rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu bağlamda özellikle MAPK/ERK sinyal yollarında artmış aktivasyonun, tümör hücrelerinin proliferasyonu ve stromal etkileşimleri üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Bunun yanı sıra, matris metalloproteinazlar arasında yer alan MMP-2 ve MMP-9'un ekspresyonunda gözlenen artışın, ekstrasellüler matris yıkımını kolaylaştırarak tümörün lokal invaziv davranışına katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Bu moleküler özellikler, odontojenik miksomanın histolojik olarak benign olmasına rağmen klinik olarak infiltratif bir büyüme paterni sergilemesini açıklamada önem taşımaktadır. Bununla birlikte, ameloblastomalarda sıkça bildirilen ve tanısal-terapötik açıdan önem arz eden BRAF V600E mutasyonu gibi spesifik ve tekrarlanabilir bir genetik belirteç, mevcut literatür ışığında odontojenik miksoma için henüz tanımlanamamıştır. Bu durum, OM'nin moleküler patogenezinin tam olarak aydınlatılmadığını ve ileri genetik ve moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (Miyagi, Hiraki, Martins, & Marques, 2008; Schuch vd., 2024).

Tedavi Yaklaşımları, Nüks ve Takip

Odontojenik miksomanın tedavisinde cerrahi yaklaşım, lezyonun boyutu, lokalizasyonu, radyografik paterni ve çevre dokularla olan ilişkisine göre belirlenmektedir. Konservatif cerrahi yaklaşım, genellikle küçük boyutlu ve

uniloküler lezyonlarda tercih edilmekte olup enükleasyon ve küretaj yöntemlerini kapsamaktadır. Ancak odontojenik miksomanın kapsülsüz yapıda olması ve jelatinöz stromal içeriği nedeniyle, cerrahi işlem sırasında tümör dokusunun kolaylıkla parçalanabildiği ve kemik trabekülleri arasında mikroskobik rezidüel odaklar bırakabildiği bilinmektedir. Bu biyolojik özellikler, konservatif tedavi sonrasında bildirilen nüks oranlarının yüksek olmasını açıklamakta olup, literatürde nüks oranlarının %25'e kadar ulaşabildiği rapor edilmiştir.

Buna karşılık radikal cerrahi yaklaşım, multiloküler yapı gösteren, büyük boyutlu, hızlı büyüme eğiliminde olan ya da kortikal kemikte perforasyon saptanan lezyonlarda endikedir. Bu yaklaşım kapsamında uygulanan marjinal veya segmental rezeksiyonlarda, tümörün çevresinden genellikle 1–1,5 cm sağlam kemik sınırı ile birlikte çıkarılması önerilmektedir. Özellikle maksiller yerleşimli odontojenik miksomalar, maksiller sinüsün anatomik özellikleri ve ince kortikal yapılar nedeniyle daha erken ve yaygın invazyon gösterebildiğinden, bu bölgede yer alan lezyonlarda parsiyel veya total maksillektomi gibi daha agresif cerrahi girişimlerin gerekebileceği bildirilmektedir. Bu nedenle tedavi planlamasında lezyonun lokalizasyonu ve biyolojik davranışı dikkatle değerlendirilmelidir (Boffano vd., 2011; Li vd., 2006; Rashid & Bashir, 2015).

Odontojenik miksoma, metastaz yapmayan benign karakterli bir tümör olmasına rağmen, belirgin bir lokal nüks potansiyeline sahiptir. Bu yüksek nüks eğilimi, başlıca lezyonun kapsülsüz olması, çevre kemik dokusuna infiltratif bir büyüme paterni göstermesi ve jelatinöz/vizkoz yapısı nedeniyle cerrahi sırasında tümör dokusunun tam olarak uzaklaştırılmamasına bağlanmaktadır. Cerrahi sınırlar makroskopik olarak temiz görünse dahi, kemik trabekülleri arasında kalan mikroskobik tümör odakları ilerleyen dönemde nüks gelişimine zemin hazırlayabilmektedir.

Klinik gözlemler, nükslerin büyük çoğunluğunun cerrahi tedaviyi takiben ilk 2–3 yıl içerisinde ortaya çıktığını göstermektedir; bununla birlikte literatürde 10–15 yıl sonra gelişen geç nüks olguları da bildirilmiştir. Bu durum, odontojenik miksomalı hastalarda uzun süreli ve düzenli takip gerekliliğini ortaya koymaktadır. Takip protokolü kapsamında, hastaların operasyon sonrası ilk iki yıl boyunca altı ayda bir klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi, izleyen 5–10 yıllık dönemde ise yıllık aralıklarla radyolojik kontrollerin sürdürülmesi önerilmektedir. Bu kontrollerde panoramik radyografi temel izlem yöntemi olarak kullanılabilirken, şüpheli bulguların varlığında veya ayrıntılı değerlendirme gerektiğinde bilgisayarlı tomografi gibi ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulması uygun kabul edilmektedir (Chrcanovic & Gomez, 2019; Li vd., 2006; Simon vd., 2004).

Odontojenik miksoma, selim histolojisine rağmen cerrah için zorlayıcı bir patolojidir. Başarılı yönetim, doğru radyolojik değerlendirme, histopatolojik

konfirme ve tümörün biyolojik davranışına uygun cerrahi sınırların belirlenmesine dayanır. "Minimal cerrahi, maksimum güvenlik sınırı" prensibi nüks riskini minimize etmede anahtardır.

Kaynakça

- Akkitap, M. P., Tarçın, B., İdman, E., & Gümrü, B. (2021). ODONTOGENIC MYXOMA: CLINICAL AND RADIOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF TWO CASES. *European Journal of Research in Dentistry*, 2(4), 1-1. <https://doi.org/10.35333/ERD.2020.270>
- Boffano, P., Gallesio, C., Barreca, A., Bianchi, F. A., Garzino-Demo, P., & Roccia, F. (2011). Surgical treatment of odontogenic myxoma. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 22(3), 982-987. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3182101400>
- Chrcanovic, B. R., & Gomez, R. S. (2019). Odontogenic myxoma: An updated analysis of 1,692 cases reported in the literature. *Oral Diseases*, 25(3), 676-683. <https://doi.org/10.1111/odi.12875>
- de Medeiros, W.-K.-D., da Silva, L.-P., Santos, P.-P. A., Pinto, L.-P., & de Souza, L.-B. (2018). Clinicopathological analysis of odontogenic tumors over 22 years period: Experience of a single center in northeastern Brazil. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 23(6), e664-e671. <https://doi.org/10.4317/medoral.22618>
- Ghazali, A. B., Arayasantiparb, R., Juengsomjit, R., & Lam-ubol, A. (2021). Central Odontogenic Myxoma: A Radiographic Analysis. *International Journal of Dentistry*, 2021, 1093412. <https://doi.org/10.1155/2021/1093412>
- Juengsomjit, R., Arayasantiparb, R., Ghazali, A. B., & Kosanwat, T. (2024). Odontogenic myxoma: A clinicopathological study over 15 years and immunohistochemical analysis. *Heliyon*, 10(20), e39158. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39158>
- Kaffe, I., Naor, H., & Buchner, A. (1997). Clinical and radiological features of odontogenic myxoma of the jaws. *Dento Maxillo Facial Radiology*, 26(5), 299-303. <https://doi.org/10.1038/sj.dmfr.4600261>
- Li, T.-J., Sun, L.-S., & Luo, H.-Y. (2006). Odontogenic myxoma: A clinicopathologic study of 25 cases. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 130(12), 1799-1806. <https://doi.org/10.5858/2006-130-1799-OMACSO>
- Lo Muzio, L. (2008). Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3, 32. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-32>
- MacDonald, D. (2016). Lesions of the jaws presenting as radiolucencies on cone-beam CT. *Clinical Radiology*, 71(10), 972-985. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.05.018>
- Martínez-Mata, G., Mosqueda-Taylor, A., Carlos-Bregni, R., de Almeida, O. P., Contreras-Vidaurre, E., Vargas, P. A., ... Domínguez-Malagón, H. (2008).

- Odontogenic myxoma: Clinico-pathological, immunohistochemical and ultrastructural findings of a multicentric series. *Oral Oncology*, 44(6), 601-607. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2007.08.009>
- Miyagi, S. P. H., Hiraki, K. R. N., Martins, M. D., & Marques, M. M. (2008). Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in odontogenic myxoma in vivo and in vitro. *Journal of Oral Science*, 50(2), 187-192. <https://doi.org/10.2334/josnusd.50.187>
- Noffke, C., Chabikuli, N., & Bouckaert, M. (2007). Odontogenic myxoma: Review of the literature and report of 30 cases from South Africa. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 104, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.01.026>
- Rashid, H., & Bashir, A. (2015). Surgical and prosthetic management of maxillary odontogenic myxoma. *European Journal of Dentistry*, 9(2), 277-283. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.156842>
- Schuch, L. F., Silveira, F. M., Pereira-Prado, V., Sicco, E., Pandiar, D., Villarroel-Dorrego, M., & Bologna-Molina, R. (2024). Clinicopathological and molecular insights into odontogenic tumors associated with syndromes: A comprehensive review. *World Journal of Experimental Medicine*, 14(4), 98005. <https://doi.org/10.5493/wjem.v14.i4.98005>
- Simon, E. N. M., Merckx, M. A. W., Vuhahula, E., Ngassapa, D., & Stoelinga, P. J. W. (2004). Odontogenic myxoma: A clinicopathological study of 33 cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 33(4), 333-337. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2003.12.004>
- Sivakumar, G., Kavitha, B., Saraswathi, T. R., & Sivapathasundharam, B. (2008). Odontogenic myxoma of maxilla. *Indian Journal of Dental Research*, 19(1), 62. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.38934>
- Thoma, K. H., & Goldman, H. M. (1947). Central myxoma of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 33(7), B532-540. [https://doi.org/10.1016/0096-6347\(47\)90315-3](https://doi.org/10.1016/0096-6347(47)90315-3)
- Wright, J. M., & Vered, M. (2017). Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. *Head and Neck Pathology*, 11(1), 68-77. <https://doi.org/10.1007/s12105-017-0794-1>



BÖLÜM 10

Fiziksel Kısıtlama: Klinik Uygulamalar ve Güncel Yaklaşımlar

Şerife Kelle Dikbaş¹

1) Giriş

İngilizcede *restraint, restriction, constraint* ve *limitation* kavramlarıyla ifade edilen kavramlar, Türkçede sıklıkla *kısıtlama* ve *tespit* terimleriyle karşılanmakta ve birbirinin yerine kullanılmaktadır. Türk Dil Kurumu'na göre *kısıtlama*, bireyin hareketlerinin veya davranışlarının sınırlandırılmasını ifade ederken; *tespit*, bir durumun, nesnenin ya da olgunun belirlenmesi veya sabitlenmesi anlamına gelmektedir (Türk Dil Kurumu [TDK], 2026). Bu kavramsal ayırım doğrultusunda, sağlık hizmetlerinde hastanın hareket özgürlüğünü sınırlamaya yönelik girişimlerin “fiziksel kısıtlama” kavramı altında ele alınması daha uygun görülmektedir.

Kısıtlama yöntemleri; fiziksel, kimyasal, izolasyon/tecrit ve çevresel kısıtlama olarak sınıflandırılmaktadır. Kimyasal kısıtlama, hastanın tedavisinin bir parçası olmayan ve yalnızca davranışlarını kontrol altına almak amacıyla ilaç kullanımını ifade ederken; izolasyon/tecrit, çevresel kısıtlamanın bir türü olup bireyin kapalı bir alanda tek başına tutulması ve serbest çıkışının engellenmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Çevresel kısıtlama ise bireyin bir bina ya da alandaki serbest hareketinin sınırlandırılmasını amaçlar (Hakverdioğlu Yönt ve Kısa, 2023). Fiziksel kısıtlama ise 14 farklı ülkeden 48 uluslararası uzmanın katıldığı ve %95.7'nin görüş birliğine vardığı bir araştırmanın sonucunda ortaya çıkan kısıtlamanın en kapsamlı tanımı şu şekildedir: “Fiziksel kısıtlama, bir kişinin vücuduna takılan veya yakınına yerleştirilen ve kişi tarafından kolayca kontrol edilemeyen veya çıkarılamayan herhangi bir cihaz, malzeme veya aparat kullanılarak vücudun seçilen bir pozisyona serbest hareketini ve/veya vücuda normal erişimi engelleyen herhangi bir eylem veya prosedür olarak tanımlanır” (Bleijlevens, Wagner, Capezuti, Hamers, 2016). Fiziksel kısıtlamalar klinik uygulamalarda en sık başvurulan kısıtlama yöntemidir. Günümüzde bu uygulama; hastanın kendine ya da çevresine zarar vermesini önlemek, istem dışı tıbbi cihaz çıkarımlarını engellemek ve düşme riskini azaltmak amacıyla yoğun bakım, psikiyatri, nöroloji ve acil servisler ile yaşlı bakım merkezlerinde gibi kısıtlama gereksinimi olan bireylerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle

¹ Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü:
ORCID: 0000-0001-7537-462X

bu bölümün amacı fiziksel kısıtlama uygulamaları ve güncel yaklaşımları incelemektir.

Kısıtlama yöntemleri ve oranları hastaların klinik durumu ve bakım gereksinimlerine göre farklılık göstermektedir (Hakverdioğlu Yönt ve Kısa, 2023; Kavumpurath ve ark., 2023). Fiziksel kısıtlama oranlarının, incelenen ülke ve araştırmanın yapıldığı kliniklere bağlı olarak farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Hastaneler ve evde bakım merkezlerinde fiziksel kısıtlama kullanımının yaygınlığına ilişkin farklı araştırma sonuçları bildirilirken, uygulanma oranlarının %0-100 arasında değiştiği bildirilmektedir (Benbenbishty, Adam, & Endacott, 2010; Canzan ve ark., 2021; Kavumpurath ve ark. 2023; Zare-Kaseb, ve ark., 2025).

2) Fiziksel Kısıtlama Türleri ve Özellikleri

Fiziksel kısıtlama için kullanılan araçlar; bireylerin hareketlerini kısıtlamak için yaygın olarak kullanılan mekanik cihaz, malzeme ve araçlar olarak tanımlanmaktadır (Bulut Altunkeser ve Akın Korhan, 2019; Sharifi ve ark., 2021).

Fiziksel kısıtlama; mumya kısıtlaması (kundaklama şekli), dört nokta kısıtlama (her ekstremitenin kısıtlanması), eldiven kısıtlama (parmakları içine alan – Şekil 1), ağız kısıtlaması, göğüs (yelek) kısıtlaması, yumuşak el bileği kısıtlaması, yumuşak ayak bileği kısıtlaması ve tüm vücudu kapsayan yumuşak kısıtlama olmak üzere farklı şekillerde uygulanabilmektedir. Fiziksel kısıtlama ürünlerinin türü ve şekli hastanın gereksinimine göre farklılık göstermektedir (Kavumpurath ve ark., 2023). Fiziksel kısıtlama aracı olarak da zincir, kemer, deri bağ, kısıtlama çarşafı, yatak parmaklığı, yumuşak bağ ve benzeri materyaller (Şekil 2. a.b.c. gazlı bez rulosu, (a) sert manşet (b) ve yeşil köpük kravat (c)) kullanılabilir (Ertuğrul ve Özden, 2023; Sharifi, ve ark, 2021). Mevcut sistemde kullanılan kısıtlama araçları sıklıkla bu materyallerden yapılan fiziksel kısıtlama bileklikleri ile yapılmaktadır. Bu bileklikler yatak korkulukları, sandalye gibi hastaların bulunduğu araç gereçlere sabitlenmektedir (Sharifi ve ark., 2021).

Sık kullanılan fiziksel kısıtlama araçları Şekil 1. ve Şekil 2. de verilmiştir.



Şekil 1.Parmakları içine alan eldiven kısıtlaması



Şekil 2.a.b.c. Gazlı bez rulosu, (a) sert manşet (b) ve yeşil köpük kravat (c)

3) Kullanımında Karşılaşılan Sorunlar ve Sınırlılıklar

Fiziksel kısıtlama uygulamaları, hasta güvenliğini sağlamayı amaçlamakla birlikte çeşitli fiziksel, psikolojik ve etik sorunları beraberinde getirebilmektedir. Kısıtlama aparatlarının uygunsuz veya standart dışı kullanımı; tıbbi cihaza bağlı basınç yaralanmaları, cilt abrazyonları, ekimoz, yumuşak doku hasarı, sinir lezyonları ve nozokomiyal enfeksiyonlara kırıklar, nadiren boğulmaya bağlı ölüm gibi ciddi sonuçlar ve öfke, depresyona neden olduğu da bildirilmektedir (Kavumpurath ve ark., 2023; Lachance ve Wright, 2019; London Health Sciences Centre [LHSC], 2018). Bunun yanı sıra fiziksel kısıtlama; omuz bölgesinin aşırı gerilmesi brakial pleksus yaralanmalarına neden olabilmekte; bu durum kol ve elde uyuşmadan motor fonksiyon kaybına kadar uzanan nörolojik sekellere yol açabilmektedir (LHSC, 2018). Bu nedenle hastaları kısıtlamaya bağlı zararlardan koruyacak alternatif uygulamaların geliştirilmesi önem taşımaktadır (Hakverdioğlu Yönt ve Kısa, 2023).

Fiziksel kısıtlamanın etik ve yasal boyutu da önemli bir tartışma alanıdır. Dünya genelinde “kısıtlamasız bakım” modelleri teşvik edilmesine rağmen, özellikle yoğun bakım ortamlarında kullanım oranlarının yüksekliğini koruduğu bildirilmektedir (Canzan ve ark., 2021). Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2019), fiziksel kısıtlama ve izolasyon uygulamalarının bireyin özgürlük, onur ve bedensel bütünlük haklarını ihlal edebileceğini vurgulamaktadır. Birleşmiş

Milletler Engelli Hakları Sözleşmesi ile uyumlu olarak zorlayıcı uygulamaların azaltılması ve mümkün olduğunca ortadan kaldırılması önerilmektedir. Bu çerçevede fiziksel kısıtlama, terapötik bir müdahale olmaktan ziyade; personel yetersizliği, uygun bakım ortamının eksikliği ve alternatif müdahalelerin sınırlı kullanımı gibi sistemsel sorunların bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle kısıtlamanın rutin veya kolaylaştırıcı bir uygulama olarak kullanımı, insan hakları temelli bakım yaklaşımıyla çelişmektedir.

Fiziksel, kimyasal kısıtlama ve izolasyon uygulamaları hemşireler açısından sıklıkla etik ikilemlere yol açmaktadır (Hakverdioğlu Yönt ve Kısa, 2023). Hemşireler bir yandan hasta güvenliğini sağlama sorumluluğunu taşıırken, diğer yandan hastanın özerklik ve onurunu koruma yükümlülüğü ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu durum hemşirelerde belirsizlik, çatışma ve duygusal yük oluşturabilmektedir. Hemşireler fiziksel kısıtlamayı çoğu zaman bakımın sürdürülmesini sağlayan bir araç olarak gördükleri; ancak uygulama sırasında kaygı, şefkat, acıma ve hayal kırıklığı gibi çeşitli duygular yaşadıkları bildirilmektedir (Canzan ve ark., 2021). Hasta güvenliği çoğu zaman hasta konforunun önüne geçmekte; ancak kısıtlama uygulaması hasta yararını hedeflese de fiziksel, psikolojik ve sosyal boyutlarda istenmeyen etkilere neden olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Göktaş ve Buldukoğlu, 2022).

Özellikle yaşlılar, çocuklar, bilinç düzeyi azalmış veya yatağa bağımlı bireyler gibi savunmasız bireylerde kısıtlama uygulamalarının en yaygın gerekçesi, hayati öneme sahip tıbbi cihazların istem dışı çıkarılmasını önlemektir (Kavumpurath ve ark., 2023). Bununla birlikte mevcut kısıtlama materyallerinin standart olmaması, hastaya özgü seçilmemesi, aşırı sıkı ya da gevşek uygulanması ve konforlu olmaması, hasta güvenliğini tehdit ederek, komplikasyon riskini artırmaktadır. Bu durum, düşme, cihazların yerinden çıkması veya ek yaralanmalar gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra, fiziksel kısıtlama amacıyla kullanılan birçok ürünün hasta konforunu artıracak ergonomik ve bireyselleştirilebilir tasarım özellikleri açısından sınırlılıklar taşıdığı; ayrıca uygulama ve izlem sürecinde sağlık profesyonellerine her zaman yeterli kullanım kolaylığı sağlamadığı görülmektedir.

4) Uygulama Şekli ve Protokoller

Literatürde fiziksel kısıtlama kararının hekim tarafından verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Bununla birlikte, uygulamada hemşirelerin fiziksel kısıtlamayı kendi klinik değerlendirmeleri doğrultusunda başlatıp sonlandırabildikleri de bildirilmektedir. Ancak birçok rehber, fiziksel kısıtlamanın başlatılması ve sonlandırılması sürecinde multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesini, düzenli

yeniden değerlendirmelerle yürütülmesini önermektedir (Canzan ve ark., 2021; (Lakeridge Health [LH], 2021); (Intensive Care Society [ICS], 2021)).

Fiziksel kısıtlama uygulamaları sıklıkla yoğun bakım ve psikiyatri servislerinde gerçekleştirildiğinden, bu alanlara özgü rehber ve kılavuzlar geliştirilmiştir. Bununla birlikte, söz konusu temel ilke ve yaklaşımlar diğer klinik alanlar için de geçerliliğini korumaktadır.

Birçok uluslararası rehber, fiziksel kısıtlama kullanımının “en az kısıtlama (least restraint)” ilkesi doğrultusunda sınırlandırılmasını önermektedir. Bu ilke, kısıtlamanın yalnızca diğer önleyici ve alternatif yöntemlerin yetersiz kaldığı ve hastanın ya da çevresinin güvenliği açısından ciddi bir riskin bulunduğu durumlarda uygulanmasını öngörmektedir. Benzer şekilde, en az kısıtlayıcı ve orantılı müdahalenin seçilmesi, uygulamanın mümkün olan en kısa süreyle sınırlandırılması ve kısıtlamanın personel yetersizliğini telafi eden bir strateji olarak kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir (LH, 2021; ICS,2021). Bu doğrultuda aşağıda fiziksel kısıtlamaya yönelik uygulama standartları ve önerileri verilmiştir.

Fiziksel kısıtlamada amaç, hastaya en uygun ve güvenli bakımı sağlamaktır; kısıtlama hiçbir zaman personel veya çevresel yetersizliklerin yerine kullanılmamalıdır.

Kısıtlama, yalnızca alternatif yöntemler yetersiz kaldığında ve klinik olarak gerekli olduğunda uygulanmalıdır; rutin bir uygulama olmamalıdır.

Kısıtlama oranlarının azaltılmasında yeterli hemşire, hasta ile etkili iletişim, uygun fiziksel çevre düzenlemeleri ve aile ile iş birliği önemli rol oynamaktadır.

Fiziksel kısıtlama gerektiğinde, hastanın hareket özgürlüğünü en az düzeyde sınırlayan ve mevcut riskle orantılı olan yöntem tercih edilmelidir.

Bilinci yerinde olan hastalara kısıtlama uygulanmamalı; bilinci düzenli olarak değerlendirilmelidir. Bilinci olmayan hastaların bilinci yerine geldiğinde hasta kısıtlamaya yönelik bilgilendirilmelidir.

Kısıtlama kararı, ayrıntılı hasta değerlendirmesi sonrası disiplinler arası ekip tarafından alınmalı; kıdemli hemşire ve hekim tarafından onaylanmalı ve en geç 12 saat içinde uzman hekim tarafından gözden geçirilmelidir. Kısıtlama uygulanan hasta düzenli olarak gözlemlenmeli ve kısıtlamaya ile ilgili bilgiler (kısıtlama türü, kontrol zamanı, komplikasyon varlığı gibi) kayıt altına alınmalıdır.

Hastalar, ajitasyona yol açabilecek farklı nedenler (ağrı, alkol/nikotin yoksunluğu, tuvalet ihtiyacı vb.) açısından değerlendirilmelidir.

□ Tüm hastalarda ayrıntılı deliryum değerlendirmesi yapılmalı; kısıtlama süresince düzenli izlem sürdürülmeli ve kanıta dayalı deliryum bakım paketleri uygulanmalıdır.

□ Deliryumun önlenmesi ve yönetiminde farmakolojik olmayan yöntemler (gürültü kontrolü, uygun ışık, uyku düzeni, oryantasyon vb.) öncelikli olmalıdır; gerekli durumlarda uygun sedasyon, analjezi ve anksiyoliz sağlanmalıdır.

□ Hastalar, kısıtlamaya bağlı komplikasyonlar ve kişisel bakım gereksinimleri açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir.

□ Hasta ve ailesi, kısıtlama kararının gerekçesi hakkında bilgilendirilmeli; kısıtlama uygulanacaksa onam alınmalıdır.

□ Hastanın kendisine veya çevresine yönelik olası riskler konusunda gerekli bilgilendirme yapıldıktan sonra fiziksel kısıtlama uygulamasının reddedilmesi durumunda, aile veya yasal temsilci tarafından “Fiziksel Kısıtlamanın Reddedilmesine İlişkin Onam Formu”nun imzalanması gerekmektedir.

□ Her yoğun bakım biriminde fiziksel kısıtlama, deliryum yönetimi ve yoksunluk tedavilerine ilişkin yazılı politika ve protokoller bulunmalı; tüm personel kısıtlama uygulamaları konusunda eğitim verilmelidir.

□ Fiziksel kısıtlama oranları, risk değerlendirmesi ve etik onam süreçleri kurum politikalarıyla standartlaştırılmalıdır (Canzan ve ark., 2021; (Intensive Care Society, 2021; Kavumpurath ve ark., 2023; Lakeridge Health, 2021; LHSC, 2018))

Fiziksel kısıtlama uygulanması sırasında aşağıdaki değerlendirmeler yapılmalıdır:

İlk bir saat boyunca 15–30 dakikalık aralıklarla, sonrasında ise 15–60 dakikalık aralıklarla;

- Kısıtlanan tüm ekstremitelerin rengi, dolaşımı, hastanın duyu hissi ve hareketi değerlendirilmelidir.
- Cilt bütünlüğü ve olası rahatsızlık bulguları izlenmeli ve kaydedilmelidir.

Kısıtlama yöntemlerinin sürekli kullanımı sırasında:

- Bağlama aparatlar/bağlantılar en az iki saatte bir gevşetilmeli veya çıkarılarak yeniden uygulanmalıdır.
- Hastanın pozisyonu en az iki saatte bir değiştirilmelidir.

- Hastanın yataktaki pozisyonu düzenli olarak değerlendirilmeli; özellikle omuz eklemının uygun anatomik pozisyonunda ve zorlanmaya maruz kalmadığından emin olunmalıdır.
- Eklem hareket açıklığı egzersizleri en az 12 saatte bir ve gerektiğinde uygulanmalıdır.
- Kısıtlama gerekliliği en az 24 saatte bir yeniden değerlendirilerek kayıt altına alınmalıdır (LHSC, 2018).

5) Literatürdeki Güncel Yaklaşımlar

Literatürde fiziksel kısıtlamaya alternatif yaklaşımlar; bakım modelleri, çevresel düzenlemeler, alarm sistemleri, aktivite temelli programlar ile psikososyal ve fizyolojik girişimler çerçevesinde ele alınmaktadır (Hakverdioğlu Yönt ve Kısa, 2023). Bu yaklaşımlar, hastanın ajitasyonunu azaltmayı, güvenliğini sağlamayı ve kısıtlamaya duyulan gereksinimi en aza indirmeyi amaçlamaktadır.

Son yıllarda geliştirilen yenilikçi uygulamalar; geleneksel kısıtlama yöntemlerinin kullanımını azaltmayı, mümkün olan durumlarda daha güvenli alternatiflerle değiştirmeyi ve kaçınılmaz durumlarda uygulanan kısıtlamaları daha güvenli, konforlu ve rehabilitasyonu destekleyici hale getirmeyi amaçlamaktadır (Su ve ark., 2022; Kamdar ve ark., 2023). Bu kapsamda hastanın invaziv cihazları çıkarmasını önlerken aynı zamanda kontrollü üst ekstremitte hareketine izin veren, egzersiz ve erken mobilizasyonu destekleyen modüler sabitleme sistemler geliştirilmiştir. Benzer şekilde, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda el ve kol hareketini tamamen engellemeden tüp güvenliğini sağlamayı amaçlayan alternatif destek sistemleri üzerinde çalışmalar yürütülmektedir. İlk pilot çalışmalar, bu tür sistemlerin hasta konforunu artırabileceğini ve standart bilek kısıtlamalarına göre daha fazla hareket serbestliği sağlayabileceğini göstermektedir (Kamdar ve ark., 2023).

Yoğun bakım ünitelerinde uygulanan çok bileşenli kısıtlama azaltma yaklaşımları (personel eğitimi, karar destek araçları ve alternatif müdahaleler) kısa vadede kısıtlama oranlarını azaltabilmekte; ancak uzun vadeli sürdürülebilirliğe ilişkin kanıtlar henüz sınırlıdır (Alostaz ve ark., 2021). Ayrıca özellikle yaşlı hastalarda kısıtlama riskini öngörmeye yönelik tahmin modellerinde makine öğrenimi temelli yaklaşımlar kullanılmakta; ajitasyon ve cihaz çekme riskini erken belirlemeye yönelik gerçek zamanlı sensör tabanlı izlem sistemleri üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir (Tao ve ark., 2025).

Bununla birlikte, teknolojik yeniliklere rağmen fiziksel kısıtlama uygulamasına yönelik bireyselleştirilmiş bakım yaklaşımı önemini korumaktadır.

Hastanın bilişsel durumu, fiziksel kapasitesi, anksiyete düzeyi ve çevresel uyarılara verdiği yanıt dikkate alınmadan uygulanan standart kısıtlama yöntemleri hem etkisiz kalabilmekte hem de komplikasyon riskini artırabilmektedir. Mevcut kısıtlama materyallerinin çoğu hastaya özgü tasarlanmamış olup; konfor düzeyi düşük, basınç dağılımı yetersiz ve uzun süreli kullanımda cilt bütünlüğünü tehdit edebilecek niteliktedir. Ayrıca çok sıkı uygulama dolaşım ve sinir hasarına, çok gevşek uygulama ise güvenlik risklerinin devam etmesine yol açabilmektedir. Bileklik ve sabitleme aparatlarının ergonomik, ayarlanabilir ve basıncı homojen dağıtan özelliklere sahip olmaması hem hasta güvenliğini hem de tedavi sürecini olumsuz etkileyebilmektedir.

Bu nedenle güncel yaklaşımlar yalnızca kısıtlamayı azaltmayı değil, aynı zamanda hasta güvenliğini, konforunu ve erken mobilizasyonu destekleyen, bireyselleştirilmiş ve kanıta dayalı çözümler geliştirmeyi hedeflemelidir.

6) Sonuç ve Öneriler

Fiziksel kısıtlama uygulamaları, hasta güvenliğini sağlama amacı taşımakla birlikte önemli fiziksel, psikolojik ve etik riskler içermektedir. Uygulamanın bilimsel kanıtlara mı yoksa geleneksel yaklaşımlara mı dayandığının her zaman net olmaması, kanıta dayalı ve standartlaştırılmış uygulama gereksinimini ortaya koymaktadır (Kavumpurath ve ark., 2023). Bu nedenle kısıtlama kullanımının kapsamlı biçimde değerlendirilmesi, yalnızca gerçekten gerekli klinik durumlarla sınırlandırılması ve alternatif yaklaşımların önceliklendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca yeterli hemşire-hasta oranı, etkili iletişim, uygun çevresel düzenlemeler ve aile katılımı gibi faktörler kısıtlama oranlarının azaltılmasında belirleyici rol oynamaktadır (Canzan ve ark., 2021). Sonuç olarak, fiziksel kısıtlama uygulamaları hasta güvenliği ile hasta özerkliği arasında dikkatle dengelenmeli; mümkün olan en az kısıtlayıcı, en kısa süreli ve kanıta dayalı yaklaşımlar benimsenmelidir.

KAYNAKÇA

1. Altunkeser, E. B., & Korhan, E. A. (2019). Applications of physical restraint and developing a rating scale. *International Archives of Addiction Research and Medicine*, 5, 030. doi:10.23937/2474-3631/1510030
2. Alostaz, Z., Rose, L., Mehta, S., Johnston, L., & Dale, C. (2021). Implementation of nonpharmacologic physical restraint minimization interventions in the adult intensive care unit: A scoping review. *Intensive & Critical Care Nursing*. doi:10.1016/j.iccn.2021.103153
3. Benbenbishty, J., Adam, S., & Endacott, R. (2010). Physical restraint use in intensive care units across Europe: The PRICE study. *Intensive & Critical Care Nursing*, 26(5), 241–245. doi:10.1016/j.iccn.2010.08.003
4. Berger, S., Grzonka, P., Amacher, S. A., et al. (2023). Adverse events related to physical restraint use in intensive care units: A review of the literature. *Journal of Intensive Medicine*. doi:10.1016/j.jointm.2023.11.005
5. Bleijlevens, M. H., Wagner, L. M., Capezuti, E., Hamers, J. P., & International Physical Restraint Workgroup. (2016). Physical restraints: Consensus of a research definition using a modified Delphi technique. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(11), 2307–2310. doi:10.1111/jgs.14435
6. Canzan, F., Mezzalira, E., Solato, G., Mortari, L., Brugnolli, A., Saiani, L., Debiasi, M., & Ambrosi, E. (2021). Nurses' views on the use of physical restraints in intensive care: A qualitative study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18. doi:10.3390/ijerph18189646
7. Ertuğrul, B., & Özden, D. (2023). Physical restraint experiences of family caregivers of patients with stroke in Turkey: A qualitative study. *Clinical Nursing Research*, 32(3), 499–509. doi:10.1177/10547738221115229
8. Göktaş, A., & Buldukoğlu, K. (2022). Fiziksel tespit azaltma kapsamında uygulanan müdahaleler. *SBÜ Hemşirelik Dergisi*, 4(1), 27–32. doi:10.48071/sbuhemşirelik.1006427
9. Hakverdioğlu Yönt, G., & Kısa, S. (2023). Hastalarda fiziksel tespit kullanımı, sonuçları ve hemşirelik girişimleri: Geleneksel derleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 15(2), 536–541. doi:10.5336/nurses.2022-94259
10. Intensive Care Society. (2021). *Guidance for the use of physical restraints in UK adult intensive care units*.
11. Kamdar, B., Fine, J., Pavini, M., Ardren, S., Burns, S., Bates, J., McGinnis, R., Pandian, V., Lin, B., Needham, D., & Stapleton, R. (2023). Phase I pilot safety and feasibility of a novel restraint device for critically ill patients

- requiring mechanical ventilation. *Journal of the Intensive Care Society*, 25, 24–29. doi:10.1177/17511437231182503
12. Lachance, C., & Wright, M.-D. (2019). *Avoidance of physical restraint use among hospitalized older adults: A review of clinical effectiveness and guidelines*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
 13. Lakeridge Health. (2021). *Harmonized least restraint: Prevention, initiation and management – Policy and procedures*.
 14. Lao, Y., Chen, X., Zhang, Y., Shen, L., Wu, F., & Gong, X. (2022). Critical care nurses' experiences of physical restraint in intensive care units: A qualitative systematic review and meta-synthesis. *Journal of Clinical Nursing*. doi:10.1111/jocn.16528
 15. London Health Sciences Centre. (2018). *Standard of care for use of restraints in CCTC*.
 16. Sharifi, A., Arsalani, N., Fallahi-Khoshknab, M., et al. (2021). The principles of physical restraint use for hospitalized elderly people: An integrated literature review. *Systematic Reviews*, 10, 129. doi:10.1186/s13643-021-01676-8
 17. Su, R., Zhu, N., Zhou, J., & Li, H. (2022). A physical restraint device to facilitate rehabilitation in critically ill patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 34(4), 426–428. doi:10.3760/cma.j.cn121430-20210826-01279
 18. Tao, S., Li, H., Huang, J., & Li, J. (2025). Research progress on risk prediction models of physical restraint in the elderly: A narrative review. *Frontiers in Aging*, 6. doi:10.3389/fragi.2025.1650339
 19. Türk Dil Kurumu. (2026). *Güncel Türkçe sözlük*. Erişim tarihi: 4 Şubat 2026, <http://sozluk.gov.tr>
 20. World Health Organization. (2019). *Strategies to end seclusion and restraint*.
 21. Zare-Kaseb, A., Sarmadi, S., Sanaie, N., & Zeydi, A. E. (2025). Prevalence and variability in use of physical restraints in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Australian Critical Care*, 38(3), 101210.



BÖLÜM 11

Böbrek Nakli ve Moleküler Temelleri

Murat Kızılkaya¹ & Eda Balkan²

1. GİRİŞ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için en etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Modern immünsüpresif tedavi protokollerinin geliştirilmesi ile birlikte kısa dönem greft sağkalım oranlarında önemli iyileşmeler sağlanmış olmasına rağmen, uzun dönem greft kaybı halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir [1]. Moleküler biyolojideki son gelişmeler, böbrek nakli sonrası gelişen rejeksiyon ve greft hasarının altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Genom çapında gen ekspresyon analizleri, yeni nesil biyobelirteçler ve gelişmiş doku tiplendirme teknolojileri, transplantasyon immünolojisinde paradigma değişikliklerine yol açmıştır.

Molecular Microscope Diagnostic System (MMDx) projesi, böbrek nakli biyopsilerindeki moleküler hastalık durumlarını karakterize etmeye yönelik kapsamlı bir çalışmadır. Bu sistem, genom çapında mikroarray teknolojisini kullanarak transkript ekspresyonunu ölçmekte ve makine öğrenmesi algoritmalarıyla sonuçları yorumlamaktadır [2]. MMDx projesi, T hücre aracılı rejeksiyon (TCMR), antikör aracılı rejeksiyon (AMR), akut parankim hasarı ve geri dönüşümsüz atrofi-fibrozis gibi moleküler hastalık durumlarını tanımlamıştır. Bu moleküler fenotipleme yaklaşımı, geleneksel histolojik değerlendirmenin ötesinde, rejeksiyon mekanizmalarının daha derin bir şekilde anlaşılmasını sağlamaktadır.

2. İMMUNOLOJİK UYUMLULUK VE HLA SİSTEMİ

2.1. HLA Sistem ve Moleküler Eşleştirme

İnsan lökosit antijeni (HLA) sistemi, organ transplantasyonunda immunolojik uyumluluğun temel belirleyicisidir. Son 50 yılda HLA tiplendirmesi, seroloji temelli yöntemlerden yüksek çözünürlüklü moleküler genotipleme testlerine evrilmiştir ve günümüzde 20.000'den fazla farklı HLA aleli tanımlanmıştır [3]. Geleneksel HLA-A, -B ve -DR antijen eşleştirmesi yetersiz kalmakta ve moleküler düzeyde uyumluluk değerlendirmesi önem kazanmaktadır.

Moleküler HLA eşleştirme, eplet uyumsuzluk hesaplayıcıları ve PIRCHE-II (Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes) algoritması gibi yeni

¹ Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Ağrı, Türkiye. ORCID: 0000-0001-7674-4223

² Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Erzurum, Türkiye. ORCID: 0000-0002-7065-8161

yaklaşımları içermektedir. Epletler, yüzeyde açığa çıkan ve en az bir özbenlik olmayan amino asit kalıntısı içeren küçük amino asit kümeleridir. Yaklaşık 3 Å çapında olan epletler, bir antikorun tamamlayıcı belirleyici bölgesinin bağlanma bölgesi büyüklüğündedir ve dolayısıyla bir antikor paratop-epitop arayüzünün en küçük fonksiyonel birimini temsil etmektedir [4] . HLA-DR ve DQ lokuslarındaki moleküler uyumsuzluk yükü, de novo donör spesifik antikor (dnDSA) gelişimi ve allogreft rejeksiyonunun güçlü bir risk belirleyicisidir [5].

PIRCHE-II algoritması, dolaylı alloimmün aktivasyon yolunu değerlendirerek, donör HLA'dan türetilen T hücre epitoplalarının sayısını tahmin etmektedir. Yüksek PIRCHE-II skorları, dnDSA gelişimi, AMR ve greft kaybı ile ilişkilidir. Eplet uyumsuzluk yükü hesaplaması, donör HLA antijenlerince özgün olarak eksprese edilen yüzeyde açığa çıkan amino asitleri sayarak, HLA antikor oluşumundan sorumlu olabilecek uyumsuz amino asitleri tanımlamaktadır [3].

2.2. Moleküler Eşleştirmenin Klinik Uygulamaları

Yüksek duyarlılıktaki hastalar için moleküler antikor motiflerinin doğru tanımlanması ve moleküler olarak kabul edilebilir uyumsuz HLA alellerinin belirlenmesi, donör havuzunu artırabilir ve transplantasyon olasılığını iyileştirebilir. 1989 yılında başlatılan Eurotransplant "Acceptable Mismatch" programı, yüksek duyarlılıktaki hastalara transplantasyon imkanı sağlamak amacıyla kabul edilebilir uyumsuz HLA alellerini tanımlamakta ve tamamen HLA antikor motiflerinin moleküler tanınmasına dayanmaktadır. 2020 yılına kadar bu girişim, 1790 yüksek duyarlılıktaki hastanın başarılı transplantasyonu ile sonuçlanmıştır [3].

Moleküler eşleştirmenin bir diğer beklenen yüksek etkili uygulaması, kişiselleştirilmiş immünsüpresyondur. Johnson ve arkadaşlarının çalışması, DSA insidansı ve böbrek rejeksiyonu açısından belatacept idame immünsüpresyonunun takrolimusa göre yararlı bir etkisi olduğunu göstermiştir. Greft sağkalımı üzerindeki olumlu etki ise yalnızca yüksek derecede eplet uyumluluğu olan hastalarda mevcuttur [4]. Bu çalışmalar, özellikle düşük immunolojik riskteki hastalar için, daha az belirgin yan etkilere sahip alternatif tedavi rejimlerini seçmek üzere moleküler eşleştirmenin uygulanmasına dair kanıtlar sunmaktadır.

3. İMMUNSÜPRESİF TEDAVİ VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

3.1. Kalsinörin İnhibitörleri ve Moleküler Etki Mekanizmaları

Kalsinörin inhibitörleri (CNI), özellikle siklosporin ve takrolimus, organ transplantasyonu alanında devrim yaratmış ve mükemmel kısa dönem sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Günümüzde idame immünsüpresyonu genellikle kalsinörin inhibitörü olarak takrolimus, mikofenolat ve glukokortikoidlerin sinerjistik kombinasyonunu içermektedir [6]. Takrolimus, bir makrolid lakton olup, FK506 bağlayan protein (FKBP-12) ile bağlanarak immünsüpresif etkisini göstermektedir.

Takrolimusun ana farmakolojik etkisi, T hücre aktivasyonuna yol açan interlökin-2 yolunun baskılanmasıdır. Moleküler düzeyde, takrolimus-FKBP-12 kompleksi, kalsiyum, kalmodulin ve kalsinörin ile birleşerek kalsinörinin fosfataz aktivitesini inhibe etmektedir. Bu, nükleer faktör aktive T hücreleri (NF-AT) defosforilasyonunu ve translokasyonunu engellemekte, böylece IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF ve TNF- α gibi sitokinlerin gen transkripsiyonunu baskılamaktadır [6]. Bu sitokinlerin tamamı, T hücre aktivasyonunun erken aşamalarında rol oynamaktadır.

3.2. Takrolimusun Farmakogenetik Özellikleri

Takrolimus, dar terapötik indekse sahip bir ilaçtır ve bireyler arasında farmakokinetik özelliklerde önemli farklılıklar bulunmaktadır. Oral alınan takrolimus, esas olarak sitokrom P450 sistemi, özellikle CYP3A4 ve CYP3A5 enzimleri tarafından metabolize edilmektedir [7]. CYP3A5*3 polimorfizmi, takrolimus dozuna göre ayarlanmış minimum konsantrasyonların önemli bir belirleyicisidir. CYP3A5 eksprese eden hastalar (CYP3A5*1 taşıyıcıları), eksprese etmeyenlere (*3/*3 genotip) kıyasla daha yüksek takrolimus dozu gereksinimlerine sahiptir [8].

PPARA c.209-1003G>A, POR*28 ve CYP3A4*22 varyantları da takrolimus metabolizmasını etkilemektedir. Bu genetik polimorfizmlerin belirlenmesi, takrolimus dozajının kişiselleştirilmesine ve immün baskılanma ile ilaç toksisitesi arasındaki dengenin optimize edilmesine olanak sağlamaktadır [8].

3.3. Kalsinörin İnhibitörü Nefrotoksitesisi

Kronik CNI nefrotoksitesisi, mevcut immünsüpresif rejimlerin Aşıl topuğudur. CNI'ların nefrotoksitesisi, glomerüller, arterioller ve tübülointerstisyumun tüm kompartmanlarında hem geri dönüşümlü değişikliklere hem de geri dönüşümsüz hasara bağlıdır [9]. Takrolimus, renal sodyum klorür kotransportörünü (NCC) aktive ederek tuz duyarlı hipertansiyona neden olmaktadır. Moleküler çalışmalar, takrolimusun fosforillenmiş NCC'nin ve NCC düzenleyici kinazlar olan WNK3, WNK4 ve SPAK'ın bolluğunu artırdığını göstermiştir [10].

Sistemik kan düzeyleri ile CNI nefrotoksitesitesi arasındaki ilişki karmaşık olup, lokal doku maruziyetinin sistemik maruziyetten daha önemli olabileceği öne sürülmektedir. P-glikoprotein ve CYP3A4/5 ekspresyonu veya aktivitesindeki değişkenlik, böbrek yaşı, tuz tükenmesi ve TGF- β ve ACE genlerindeki genetik polimorfizmler gibi lokal yatkınlık faktörleri CNI nefrotoksitesitesi riskini artırmaktadır [9].

4. T HÜCRELİ REJEKSİYON VE MOLEKÜLER YOLAKLARI

4.1. TCMR'nin Moleküler Fenotiplemesi

T hücre aracılı rejeksiyon, böbrek allograeftlerinde T hücreleri ve makrofajların interstisyuma infiltrasyonu, yoğun IFNG ve TGFB etkileri ve epitelyal bozulma ile karakterizedir [11]. Genom çapında gen ekspresyon analizleri, TCMR'nin moleküler manzarasının efektör T hücrelerinde (örn. CTLA4, CD28, IFNG), makrofajlarda (örn. PDL1, CD86, SLAMF8, ADAMDEC1), B hücrelerinde (örn. CD72, BTLA) ve IFNG ile tedavi edilmiş makrofajlarda eksprese edilen transkriptlerle domine edildiğini göstermiştir [12].

TCMR'nin moleküler peyzajının analizinde en belirgin bulgu, CTLA4 ve PDL1 gibi inhibitör moleküllerin transkriptlerinin de önemli ölçüde artmış olmasıdır. Bu, tübülointerstisyel inflamatuvar kompartmanın aktif olarak kontrol edildiğini göstermektedir [12]. Yolak analizlerinde, en önemli yolaklar arasında T hücre reseptör sinyalizasyonu ve CTLA4 kostimülasyonu yer almaktadır. Bu bulgular, TCMR'nin efektör T hücre reseptörünün kognit bağlanması ve antijen sunan hücreler (APC) tarafından kostimülatör tetikleminin proksimal yönleri tarafından domine edilen katı bir hiyerarşiye sahip inflamatuvar bir kompartman oluşturduğu bir modeli önermektedir.

4.2. TCMR'nin Temporal Dinamikleri ve Alt Tipleri

MMDx projesi, arketipsel analiz kullanarak iki TCMR sınıfı tanımlamıştır: TCMR1 ve TCMR2. TCMR1, daha yüksek TCMR aktivitesine, daha fazla AMR ("karışık") aktivitesine ve arterite sahipken, az hyalinozis göstermektedir. TCMR2 ise daha az TCMR aktivitesine sahipken daha fazla atrofi-fibrozis göstermektedir [13]. Her iki TCMR tipi de benzer düzeyde moleküler hasar ve tubulitis göstermektedir.

Transplantasyondan 2 yıl sonra hem TCMR1 hem de TCMR2 biyopsilerinin nadir olduğu ve 10 yıl sonra, özellikle TCMR1'in çok nadir hale geldiği gözlenmiştir. Geç TCMR biyopsileri içinde, TCMR sınıflandırıcı aktivitesi ve IFNG gibi aktivite molekülleri zamanla progresif olarak düşmekteyken, tubulitis ve moleküler hasar sürdürülmektedir [13]. Atrofi-fibrozis, transplantasyondan sonraki ilk yılda bile TCMR biyopsilerinde artmış olup, transplantasyon sonrası zamanla yükselmektedir. TCMR1 ve TCMR2 her ikisi de greft sağkalımını azaltmaktadır, ancak rastgele orman analizlerinde, TCMR olan biyopsilerden

sonra sağkalımın en güçlü belirleyicisi TCMR aktivitesi değil, moleküler hasardır.

4.3. TCMR'de Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar

Güncel model, TCMR'deki kognit tanınmanın ana biriminin, makrofajlardaki donör antijenini bağlayan efektör T hücreleri olduğunu öne sürmektedir [11]. Bu olay hem kognit hem de nonkognit efektör ve efektör bellek CD4 ve CD8 T hücrelerini ve makrofaj prekürsörlerini işe alan inflamatuvar kompartmanı oluşturmaktadır. Kognit T hücreleri, interstisyuma girmek için donör mikrosirkülasyonunu geçmekte ancak mikrosirkülasyonu korumaktadır. Lokal inflamasyon, bilinen T hücre sitotoksik mekanizmalarını veya T hücrelerinin epitelyal hücrelerle doğrudan temasını gerektirmeyen mekanizmalar aracılığıyla, komşu epitelde dediferensiasyonu tetiklemektedir.

5. ANTİKOR ARACILI REJEKSİYON VE MOLEKÜLER PATOGENEZİ

5.1. AMR'nin Moleküler Karakterizasyonu

Antikor aracılı rejeksiyon, böbrek nakli hastalarında akut rejeksiyon epizodlarının yarısına kadar ve geç greft kayıplarının yarısından fazlasına neden olmaktadır [14]. AMR, donöre reaktif antikorların greft patolojilerini indüklemesi ile karakterizedir ve T hücre aracılı rejeksiyondan farklı patolojik özellikler göstermektedir. MMDx projesi, AMR'nin genellikle C4d-negatif ve sıklıkla DSA-negatif olduğunu ve subtil "Minör" AMR benzeri durumların sık olduğunu ortaya koymuştur [2].

AMR'nin moleküler peyzajı, endotelial hasarı yansıtan anjiogenezle ilgili endotelial transkriptler, doğal öldürücü (NK) hücre transkriptleri ve seçilmiş IFNG düzenlemeli transkriptlerle domine edilmektedir. Bu, NK hücrelerinin CD16a (FCGR3A) Fc reseptörleri aracılığıyla donör HLA antijenlerine bağlı donör spesifik antikorlarla etkileşime geçerek IFNG salınımını tetikleyen bir kognit birim oluşturduğunu göstermektedir [14]. Endotel ile ilişkili transkriptlerin (ENDAT) ekspresyonu, tüm rejeksiyon tiplerinde yüksek olmakla birlikte özellikle AMR'de daha belirgindir.

5.2. Donör Spesifik Antikorların Patogenezi

Donör spesifik antikorlar, AMR'nin ana nedenidir ve özellikle de novo DSA'lar kronik aktif AMR için bir risk faktörüdür [15]. Düşük riskli renal transplant alıcılarının yaklaşık %10'u transplantasyon sonrası 5 yıl içinde de novo DSA geliştirmekte ve de novo DSA düzeyi bu sürenin ötesinde istikrarlı bir şekilde yükselmeye devam etmektedir. DSA üretimi tek başına doku hasarına neden olmamakta, ancak vasküler endotelial hücrelere zarar vermeye başladığında peritübüler kapillerler ve glomerüller hasar görmektedir.

DSA düzeyi ve gücü, DSA titresi ve akım sitometrik çapraz eşleşme pozitifliği ile belirlenir ve greft kaybı ile korele olmaktadır. C1q-pozitif DSA ve sınıf II DSA'ların greft prognozu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir [16]. AMR patogenezinin giriş noktası, DSA'nın vasküler endotel hücreler üzerindeki HLA moleküllerine bağlanmasından sonra klasik kompleman yolunun aktivasyonu ile başlayan vasküler endotel hücre hasarıdır [15].

5.3. AMR'de Kompleman ve Fc Reseptör Aracılı Mekanizmalar

C4d, donör vaskülatürü ile DSA etkileşiminin kanıtını sağlamak için yaygın olarak kullanılmakta olup, kalp, böbrek ve pankreas allograftlerinde kapillerlerde biriktiğinde AMR'nin güvenilir ve spesifik bir belirteci olmaktadır. Ancak C4d, AMR için hassas bir belirteç değildir ve kronik AMR için düşük sensitiviteye sahiptir [14]. Bu durum, "C4d-negatif AMR" kavramının ortaya çıkmasına yol açmıştır.

DSA'ların bağlanması, endotel içinde hücre içi sinyalizasyonu, esas olarak mTOR sinyalizasyon aksı aracılığıyla aktive etmekte ve adezyon molekülü P-selektinin upregülasyonuna yol açmaktadır [14]. İnsan biyopsilerinde makrofaj infiltratları, renal ve kardiyak transplantlarda AMR'nin bir karakteristiğidir. Renal transplantlarda glomerüler monositler, daha kötü greft sonuçlarını öngörmektedir.

5.4. AMR'de Tedavi Yaklaşımları

AMR için standart tedavi, sırasıyla antikorları uzaklaştıran ve nötralize eden plazmaferez ve intravenöz immünoglobulin içermektedir. Erken AMR tedavisinde, esas olarak önceden oluşmuş DSA'ların neden olduğu durumlarda, plazmaferez veya immünadsorpsiyon temel tedavi olarak önerilmektedir [17]. Kronik aktif AMR için ne yazık ki etkili bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Rituksimab, bortezomib ve anti-IL-6 antikorları klazakizumab gibi AMR'nin patofizyolojik mekanizmalarını hedef alan çeşitli terapötik yaklaşımlar için sistematik çalışmalar ikna edici bir fayda gösterememiştir.

Yeni terapötik yaklaşımlar arasında kompleman inhibitörleri, plazma hücrelerini hedef alan ajanlar ve Fc reseptör blokerleri bulunmaktadır. Tfoliküler helper (Tfh) hücreleri, B hücrelerine B7/CD28 kostimülasyon yolu aracılığıyla kritik yardım sağlayan özelleşmiş CD4+ T hücreleridir. Belatacept ile Tfh-B hücre kostimülasyon sinyalinin hedeflenmesi, dnDSA ve AMR'yi önleyebilir [16].

6. MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLER VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

6.1. Non-invaziv Tanı Yöntemleri ve Moleküler Belirteçler

Allogreft rejeksiyonunun non-invaziv tanısı için moleküler biyobelirteçlerin klinik uygulamaları hızla gelişmektedir. Donör kaynaklı hücre serbest DNA (dd-

cfDNA), aktif AMR, akut böbrek hasarı ve karmaşık bir şekilde TCMR aktivitesi ile güçlü bir korelasyon göstermektedir [18]. dd-cfDNA, allogreft hasarı sırasında endotelial hücre ölümü ve doku yıkımından kaynaklanan donör DNA'sının plazmada dolaşan fragmanlarını temsil etmektedir. dd-cfDNA düzeylerinin, AMR ile güçlü korelasyonu, DSA-negatif AMR durumlarında bile belirgindir.

Üriner kemokinler, özellikle CXCL10, allogreft rejeksiyonunun non-invaziv monitörizasyonu için umut verici biyobelirteçlerdir. CXCL10, T hücre göçü ve aktivasyonunda rol oynayan bir kemokindir ve rejeksiyon sırasında allogreft dokusunda upregüle edilmektedir [19]. Rejeksiyonun moleküler tanısı için kan bazlı transkriptomik imzalar da geliştirilmektedir. Bu testler, periferik kan örneklerinde rejeksiyon ile ilişkili gen ekspresyon profillerini değerlendirerek subklinik rejeksiyonun erken tespitini sağlayabilmektedir [20].

6.2. Moleküler Mikroskop ve Gelişmiş Tanı Sistemleri

Molecular Microscope Diagnostic System (MMDx), genom çapında mikroarray'leri kullanarak transkript ekspresyonunu ölçmekte, makine öğrenmesi algoritmalarıyla sonuçları yorumlamakta ve bir rapor oluşturmaktadır [2]. MMDx sisteminde, fare modelleri ve hücre kültürlerinde yapılan deneysel çalışmalar, moleküler özellikleri anotat etmek ve biyopsi sonuçlarını yorumlamak için kapsamlı şekilde kullanılmıştır. Zamanla, MMDx hastalık durumlarının beklenmeyen yönlerini ortaya koymuştur.

MMDx projesi, rejeksiyon ve parankim hasarının moleküler süreçlerini belgelemiş ve biyobelirteçleri kalibre etmek, histoloji yorumlamayı optimize etmek ve klinik çalışmalara rehberlik etmek için kullanılabilir bir tanı aracı sağlamıştır. Parankim hasarı hem azalmış glomerüler filtrasyon hızı hem de artmış greft kaybı riski ile korele olmaktadır [2]. Rejeksiyonu olan böbreklerde, hasar özellikleri, rejeksiyon aktivitesi değil, greft sağkalımının en güçlü prediktörleridir. Hem TCMR hem de AMR hasar üretir, ancak TCMR anlık nefron hasarını indükler ve atrofi-fibrozisin hızlanmasına neden olurken, AMR mikrosirkülasyon ve glomerüler hasarı indükler ve bu da yavaşça nefron yetmezliğine ve atrofi-fibrozise yol açar.

6.3. Yapay Zeka ve Yeni Terapötik Hedefler

Elektronik sağlık kayıtlarının yaygınlaşması ile birlikte, büyük veri ve yapay zekanın yakın gelecekte böbrek transplantasyonu araştırmalarını yeniden şekillendireceğine inanılmaktadır [1]. Makine öğrenmesi algoritmaları, karmaşık moleküler verileri entegre ederek rejeksiyon riskini tahmin etmekte ve tedavi yanıtını öngörmekte kullanılabilir. Otomatik Banff sınıflandırma algoritmaları, biyopsileri mevcut tanımlar içinde daha iyi kategorize etmek için geliştirilmiştir.

Moleküler çalışmalardan elde edilen bulgular, yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine yol açmaktadır. CTLA4 ve PD-L1 gibi immünolojik kontrol

noktası inhibitörlerinin TCMR'deki rolünün anlaşılması, bu molekülleri hedefleyen tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır [12]. Benzer şekilde, AMR'deki NK hücre aktivasyonunun ve Fc reseptör aracılı mekanizmaların anlaşılması, bu yolları hedefleyen yeni tedaviler için potansiyel sunmaktadır.

Gelecekte, multi-omik yaklaşımlar (genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik) ile bütünleştirilmiş analizler, transplantasyon sonuçlarının daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlayacaktır [1]. Bu yaklaşımlar, kişiselleştirilmiş tıp stratejilerinin geliştirilmesine ve her hasta için optimal tedavi protokolünün belirlenmesine olanak tanyacaktır.

SONUÇ

Böbrek nakli ve moleküler temelleri alanındaki son gelişmeler, transplantasyon immünolojisinin daha derin bir şekilde anlaşılmasını sağlamıştır. HLA moleküler eşleştirme, yeni nesil immünsüpresif stratejiler, moleküler biyobelirteçler ve gelişmiş tanı sistemleri, transplantasyon sonuçlarının iyileştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Genom çapında gen ekspresyon analizleri, TCMR ve AMR'nin altında yatan mekanizmaların karakterizasyonunu mümkün kılmış ve yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine olanak tanımıştır.

MMDx gibi moleküler tanı sistemleri, geleneksel histolojik değerlendirmeleri tamamlayarak daha hassas ve objektif rejeksiyon tanısı sağlamaktadır. dd-cfDNA ve üriner kemokinler gibi non-invaziv biyobelirteçler, invaziv biyopsi ihtiyacını azaltma ve rejeksiyonun erken tespiti için umut vaat etmektedir. Yapay zeka ve büyük veri analitiği, karmaşık moleküler verilerin entegrasyonu ve klinik karar vermeyi destekleme konusunda büyük potansiyele sahiptir.

Gelecekte, multi-omik yaklaşımlar ve kişiselleştirilmiş tıp stratejileri ile her hasta için optimal tedavi protokollerinin belirlenmesi mümkün olacaktır. Yeni terapötik hedeflerin ve inovatif teknolojilerin translasyonel araştırmalara entegrasyonu, böbrek nakli alanında devrim niteliğinde gelişmelere yol açabilecektir. Bu gelişmeler, hem kısa hem de uzun dönem greft sağkalımının iyileştirilmesini ve transplant alıcılarının yaşam kalitesinin artırılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Leeaphorn N, Acharya P, Torres-Ortiz A, Kaewput W, et al. Recent advances and clinical outcomes of kidney transplantation. *J Clin Med.* 2020;9:1193.
2. Halloran PF, Madill-Thomsen KS, Reeve J. The molecular phenotype of kidney transplants: insights from the MMDx project. *Transplantation.* 2024;108:45–71.
3. Mattoo A, Jaffe IS, Keating B, Montgomery RA, Mangiola M. Improving long-term kidney allograft survival by rethinking HLA compatibility: from molecular matching to non-HLA genes. *Front Genet.* 2024;15:1442018.
4. Niemann M, Matern BM. Molecular matching tools for allocation and immunosuppression optimization. Ready for primetime? *Curr Opin Organ Transplant.* 2025;30:30–6.
5. Wiebe C, Kosmoliaptsis V, Pochinco D, Gibson IW, Ho J, Birk PE, et al. HLA-DR/DQ molecular mismatch: a prognostic biomarker for primary alloimmunity. *American journal of transplantation.* 2019;19:1708–19.
6. Schrezenmeier E, Dörner T, Halleck F, Budde K. Cellular Immunobiology and Molecular Mechanisms in Alloimmunity—Pathways of Immunosuppression. *Transplantation.* 2024;108:148–60.
7. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. *Curr Drug Metab.* 2018;19:513–22.
8. Hesselink DA, Van Gelder T, Van Schaik RHN. The pharmacogenetics of calcineurin inhibitors: one step closer toward individualized immunosuppression? *Pharmacogenomics.* 2005;6:323–37.
9. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;4:481–508.
10. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Fürstenberg A, Yang C-L, Roeschel T, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med.* 2011;17:1304–9.
11. Halloran PF. T cell-mediated rejection of kidney transplants: a personal viewpoint. *American Journal of Transplantation.* 2010;10:1126–34.
12. Venner JM, Famulski KS, Badr D, Hidalgo LG, Chang J, Halloran PF. Molecular landscape of T cell-mediated rejection in human kidney transplants: prominence of CTLA4 and PD ligands. *American Journal of Transplantation.* 2014;14:2565–76.
13. Madill-Thomsen KS, Böhmig GA, Bromberg J, Einecke G, Eskandary F, Gupta G, et al. Relating Molecular T Cell-mediated Rejection Activity in Kidney

- Transplant Biopsies to Time and to Histologic Tubulitis and Atrophy-fibrosis. *Transplantation*. 2023;107:1102–14.
14. Valenzuela NM, Reed EF. Antibody-mediated rejection across solid organ transplants: manifestations, mechanisms, and therapies. *J Clin Invest*. 2017;127:2492–504.
 15. Sasaki H, Tanabe T, Tsuji T, Hotta K. Mechanism and treatment for chronic antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *International Journal of Urology*. 2023;30:624–33.
 16. Chong AS, Rothstein DM, Safa K, Riella L V. Outstanding questions in transplantation: B cells, alloantibodies, and humoral rejection. *American Journal of Transplantation*. 2019;19:2155–63. <https://doi.org/10.1111/ajt.15323>.
 17. Böhmig GA, Naesens M, Viklicky O, Thauinat O, Diebold M, Rostaing L, et al. Antibody-mediated rejection—treatment standard. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2025;40:1615–27. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf097>.
 18. Bloom RD, Bromberg JS, Poggio ED, Bunnapradist S, Langone AJ, Sood P, et al. Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28:2221–32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016091034>.
 19. Park S, Sellares J, Tinel C, Anglicheau D, Bestard O, Friedewald JJ. European society of organ transplantation consensus statement on testing for non-invasive diagnosis of kidney allograft rejection. *Transplant International*. 2024;36:12115.
 20. Friedewald JJ, Kurian SM, Heilman RL, Whisenant TC, Poggio ED, Marsh C, et al. Development and clinical validity of a novel blood-based molecular biomarker for subclinical acute rejection following kidney transplant. *American Journal of Transplantation*. 2019;19:98–109. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ajt.15011>.



BÖLÜM 12

Karotis Web Epidemiyolojisi, Histolojisi, Etiyolojisi, Tanı ve Tedavi Yöntemleri

Ekin Öykü Baylam Yirmibeş¹

Karotis Web Tanımı, Tarihçesi, Epidemiyolojisi

Karotis web karotis arterin ateromatöz olmayan bir bozukluğudur. Karotis arter duvarından kaynaklanan ve lümenine doğru uzanım gösteren raf benzeri bir yapıdır. Genellikle karotis bulbus ve internal karotis arter proksimalinde bulunmaktadır. Çoğunlukla da karotis arter posterolateral duvarını etkilediği gösterilmiştir (Liang et al., 2023; Su, Stein, Cucchiara, & Song, 2022; Yin et al., 2021). Oluşumu ile ilgili olarak embriyonel dönemde üçüncü aortik arkta karotis arter sisteminin anormal gelişiminden kaynaklandığı veya fibromuskuler displazinin atipik bir varyantı olduğu görüşleri mevcuttur (Patel et al., 2022).

Fibromuskuler displazi tortuoze, arteriyel stenoz, oklüzyon ve diseksiyona yol açabilen sıklıkla renal ve ekstrakraniyal karotis arterleri tutan bir arteriyopatidir (Priyadarshni, Neralla, Reimon, & Smithson, 2020). Atipik fibromuskuler displazi ise ilk kez 1968 yılında Rainer ve arkadaşları tarafından, 3 haftadır sağ hemiparezi atakları olan ve inme risk faktörü olmayan 30 yaşında bir kadın hastaya yapılan kateter anjiyografi sonucunda tanımlanmıştır (Rainer, Cramer, Newby, & Clarke, 1968). Momose ve New, Massachusetts General Hospital'da 8 yıl boyunca 7000 hastayı inceledikleri bir karotis anjiyografi çalışmasında 4 hastada benzer patolojiyi saptamış ve ilk kez 1973'te '**karotis web**' terimini kullanmıştır. Bu patolojinin fibromuskuler displaziden farklı olduğunu ve gelişimsel kökenli olabileceğini öne sürmüşlerdir (Choi et al., 2015).

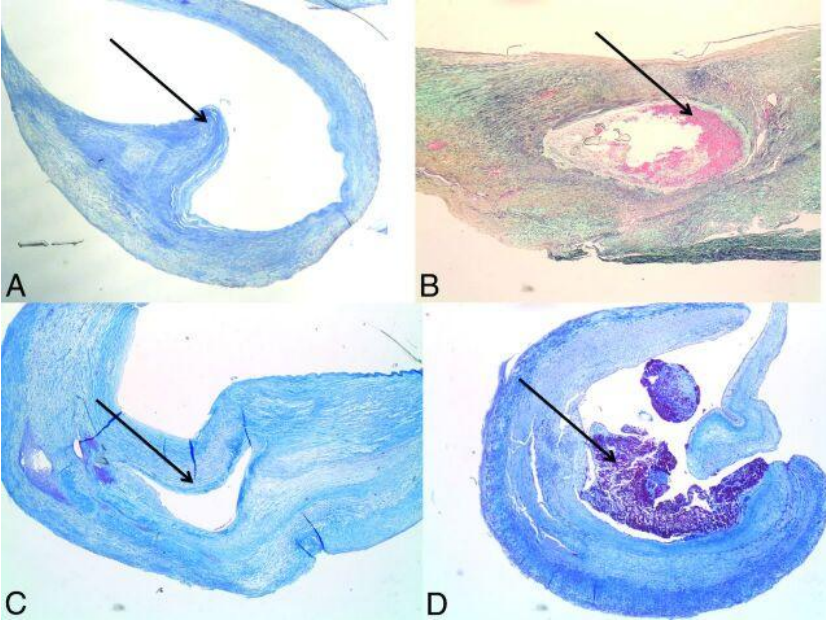
Karotis web epidemiyolojisine yönelik geniş kapsamlı çalışmalar mevcut olmayıp var olan bilgiler vaka serilerinden elde edilmiştir. Choi ve arkadaşları akut iskemik inme tanısı alan 576 hastada karotis web anjiyografik prevalansının %1.2 olduğunu bildirmiştir (Choi et al., 2015). Compagne ve arkadaşları major bir intrakraniyal arterin tıkanması nedeniyle iskemik inme geçiren hastalarda bu prevalansın daha da yüksek olduğunu (%2.5) bulmuşlardır (Calle La Rosa et al., 2021). Yapılan çalışma sonuçlarına göre karotis web prevalansı %0.3 ila %3.2 arasında değişmektedir. Karotis web kriptojenik inmelerin ise %9.4-%37'sini oluşturan belirlenemeyen inme nedenlerindedir (Faye et al., 2023).

¹ Uzm. Dr., Akşehir Devlet Hastanesi, Nöroloji, Orcid: 0000-0003-3880-3522

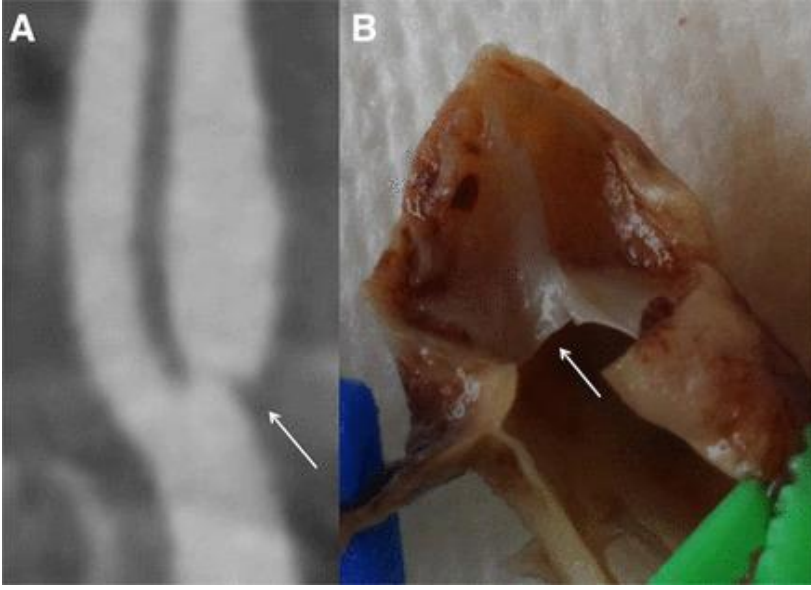
Karotis Web Histolojisi ve Patogenezi

Karotis weblerde histolojik değerlendirme; intimal fibroelastik kalınlaşmayı, fibromuskuler proliferasyonu ve/veya önemli ateromatöz değişiklikler veya kolesterol açısından zengin çekirdek olmaksızın mikroid dejenerasyonu ortaya koymaktadır (Şekil 2.3) (Choi et al., 2015). Yirmi bir karotis web hastasının dahil edildiği bir patolojik inceleme çalışmasında fibröz ve mikroid dejenerasyonun eşlik ettiği vasküler intimal hiperplazi gösterilmiştir (Kim, Nogueira, & Haussen, 2019).

Karotis webe karşılık gelen fibröz çıkıntının bitişiğinde, erken organizasyonla uyumlu granülasyon dokusunun içe doğru büyümesiyle birlikte bir trombüs vardır . Trombüsün yüzeyi yumuşak görünse de histolojisi tabanın pıhtı organizasyonuna sıkı sıkıya bağlı olduğunu göstermektedir (Mathew, Davidson, Tejada, Martinez, & Kovoov, 2021). Serebrovasküler sistemde embolize pıhtının histolojik görünümü birincil olarak eritrosit ve fibrin içeren karışık bir trombüsününe benzerken; karotis web ise daha çok fibrin ve trombositlerden oluşan "beyaz" bir trombüs gibi görünmektedir (Gao et al., 2021). Morfolojik olarak bir karotis web tipik olarak küçüktür ve yalnızca 1-2 milimetre (mm) kalınlığındadır (Şekil 2.4) (Schutt et al., 2022).



Şekil 1. Karotis web histopatolojisi (A: raf benzeri çıkıntı, B: fokal hemorajik diseksiyon, C: fokal diseksiyonla birlikte fibröz intimal kalınlaşma, D: trombüs) (Choi et al., 2015)



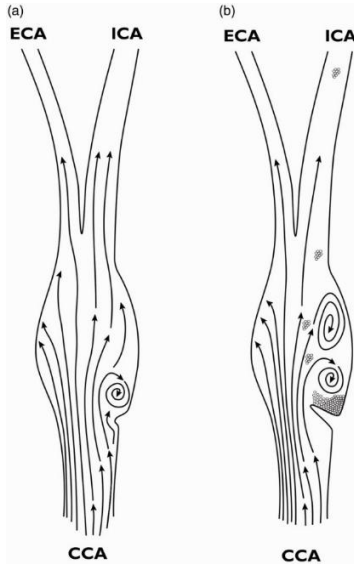
Şekil 2. Karotis web BTA görüntüsü(A) ve makroskopik karşılığı (B) (Joux et al., 2016)

Karotis Web Etiyolojisi

Karotis webin kesin etiyojisi hala belirsizdir ve genetik etmenler, kronik vasküler hasarın varlığı, hormon seviyeleri ve trofoblastik vasküler anormallikler gibi faktörleri içerebilir (Zhou et al., 2022). Oluşumu ile ilgili görüşlerden ilki embriyonel dönemde üçüncü aortik arkta karotis arter sistemi gelişimi sırasında meydana gelen değişiklikler sonucu anormal gelişimdir. Diğer bir görüş de fibromuskuler displazinin intimal bir varyantı olduğu şeklindedir (Patel et al., 2022).

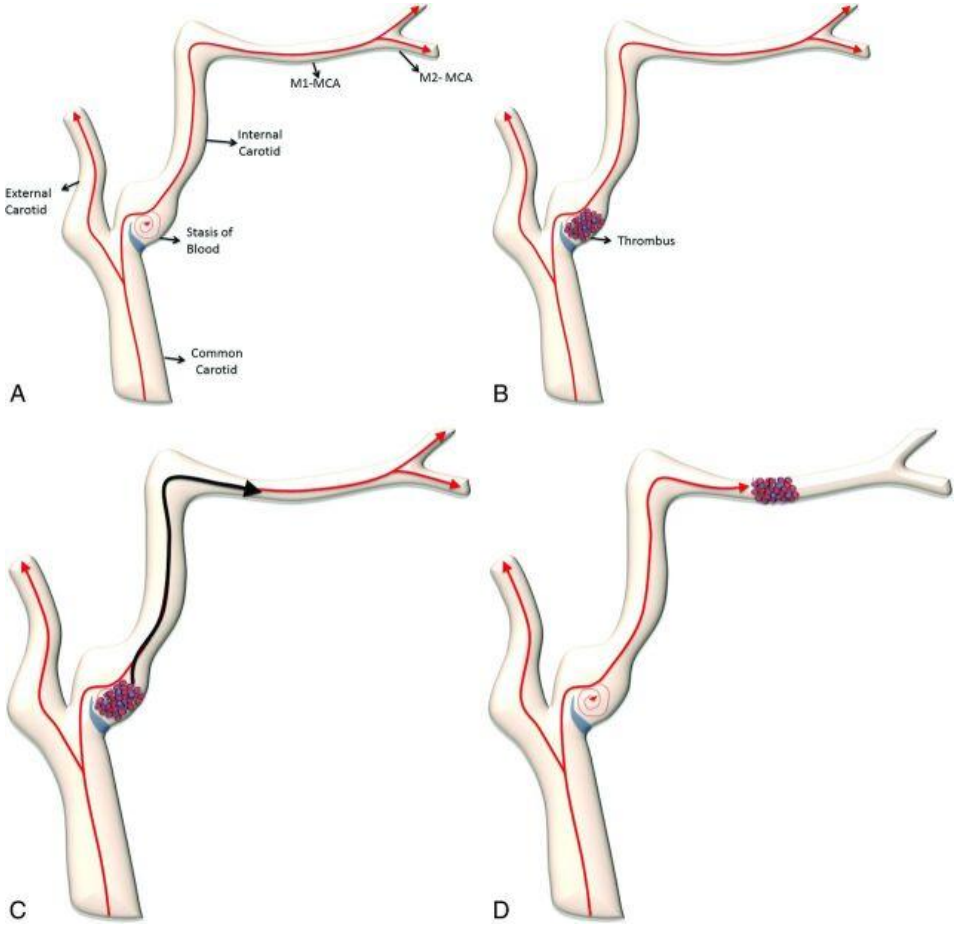
Karotis Web Klinik Bulguları ve İnme ile İlişkisi

Vaka kontrol çalışmalarında karotis webin iskemik inme riskini yaklaşık 10 ila 20 kat artırdığı bulunmuştur. Bir kohort çalışması indeks inmede ipsilateral karotis web olan hastaların, karotis web olmayan hastalara kıyasla 5 kat daha fazla tekrarlayan inme riskine sahip olduğunu saptamıştır. Tekrarlayan iskemik inmelerin karotis web ile aynı vasküler bölgede olduğu ve 2 yıllık takip süresinden sonra tekrarlayan inme riskinin devam ettiği görülmüştür. İndeks iskemik inme ile ipsilateral bir karotis web prevalansı aynı çalışmada yaklaşık %1 olarak saptanmıştır (Guglielmi et al., 2021).



Şekil 3. Karotis web türbülanslı kan akışı (Mathew et al., 2021)

Geçici iskemik atak hastalarının incelendiği bir çalışmada karotis web saptanan 12 hastanın 10'unda karotis arter stenozunun derecesi (NASCET: The *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* kriterlerine göre) %50'nin altında bulunmuştur. Genel olarak, karotis arter darlığının derecesi %50'nin altında, GİA veya iskemik inme için bir risk faktörü olarak kabul edilmez (Hu, Zhang, Zhao, Li, & Zhao, 2019). Bu nedenle karotis aterosklerozuna benzer şekilde, karotis webin arterden artere emboli veya stenoz sonucu hemodinamik kuvvetler yoluyla inmeye yol açabileceği düşünülmektedir. Ancak karotis web benzer derecede lümen stenozu olan aterosklerozdan daha büyük hemodinamik değişiklikler üretmektedir (Şekil 2.6). Karotis webin raf benzeri yapıları, distal hemodinamik modeli değiştirerek üst üste binmiş bir trombüsün oluşmasına neden olur. Üst üste binen trombüs, yavaş dolum kusurları ve türbülanslı kan akışı ile ilişkilidir (Zhou et al., 2022) (Şekil 2.5). Bugüne kadar karotis web ile ilgili literatür vaka serilerini, vaka raporlarını ve "kriptojenik" laküner olmayan lezyonların beyin görüntülerini içeren küçük çalışmaları kapsamaktadır. Bu çalışmalarda inmelerin çoğu hemisferiktir ve ipsilateral orta serebral arter dağılımında meydana geldiği gösterilmiştir. Hastalarda ağırlıklı olarak tek taraflı karotis web vardır, bilateral vakalar çok daha az oranda bildirilmiştir (% 17) (Schutt et al., 2022).



Şekil 4. Karotis web hemodinamik değişiklikler (Choi et al., 2015)

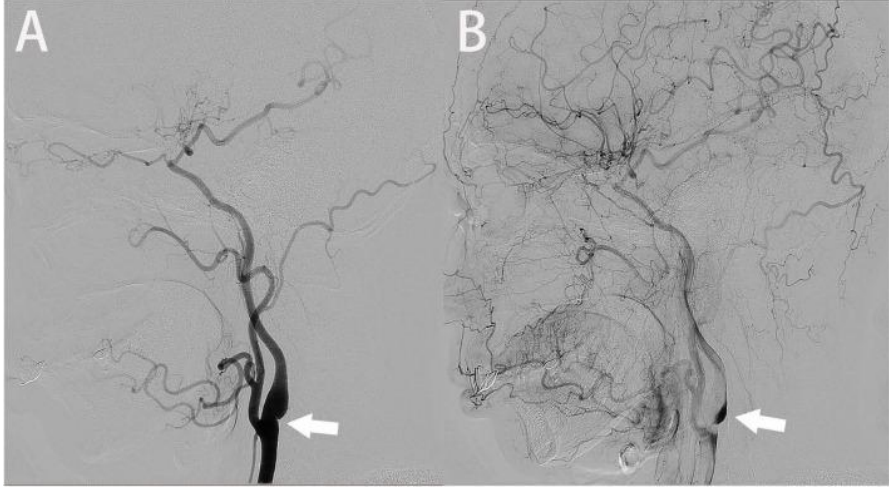
Sajedi ve arkadaşları karotis web saptanan kriptojenik inme hastalarında (38,3 yıl) karotis web olmayanlara (48,7 yıl) göre daha genç yaşlarda inme geliştiğini saptamıştır (Sajedi et al., 2017). Hu ve arkadaşları başka vasküler risk faktörü olmayan hastalarda karotis web ile geçici iskemik atak (GİA) arasında güçlü bir ilişki saptamıştır. Ayrıca karotis web olan hastalarda (%83.3), karotis web olmayanlara (%12.2) kıyasla daha sık olarak kısa süre sonra tekrarlayan inme/GİA gelişimini bildirmişlerdir (Khaladkar, Dilip, Arkar, Chanabasanavar, & Lamghare, 2022).

Karotis Web Tanı Yöntemleri

Karotis web sıklıkla radyolojik olarak tanısı konulabilen bir patolojidir. Aterosklerotik karotis plağı, karotis arter diseksiyonu ve anevrizmalar ayırıcı tanıları oluşturmaktadır. Radyolojik görüntüleme ile tanı konulurken aterosklerotik kalsifikasyon ve/veya karotis bulbus seviyesinin 2 cm altında ve üstünde, 3 mm'den kalın karotis duvar plağı olan hastalar dikkatli

değerlendirilerek dışlanmalıdır (Sajedi et al., 2017). Karotis webi tanımlamak için birçok görüntüleme yöntemi kullanılabilir.

Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) yüksek zamansal ve mekansal çözünürlüğe sahiptir. DSA karotis web teşhisi için radyolojik olarak altın standart olan bölgesel kan akışı hakkında dinamik bilgi de sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Karotis web vasküler lümende lineer bir dolun defekti ve kontrast maddenin web uzak ucunda havuzlanması olarak kendini gösterir ve bu da tromboza elverişli kan akışının stazına yol açar (Gao et al., 2021) (Şekil 2.7). Ancak DSA diğer radyolojik tetkiklere kıyasla invaziv ve pahalıdır. Bu nedenle rutin tetkikler için uygun görünmemektedir (Ben, Wang, Zhan, & Chen, 2022).



Şekil 5. Karotis web DSA görünümü, A: lineer dolun defekti, B: kontrast maddenin havuzlanması (Liang et al., 2023)

Bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA), karotis web tanısında DSA ile karşılaştırıldığında yüksek bir korelasyona sahiptir. BTA ile birden fazla düzlemde hızlı bir şekilde yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve yeniden yapılandırılmış görüntüleme elde edilebilir. Ayrıntılı vasküler morfoloji bilgisi sağlayabilir ve karotis web, ateroskleroz ve arter diseksiyonunu ayırt edebilir (Tablo 2.5). Karotis web ile uyumlu BTA görüntüleri şunlardır:

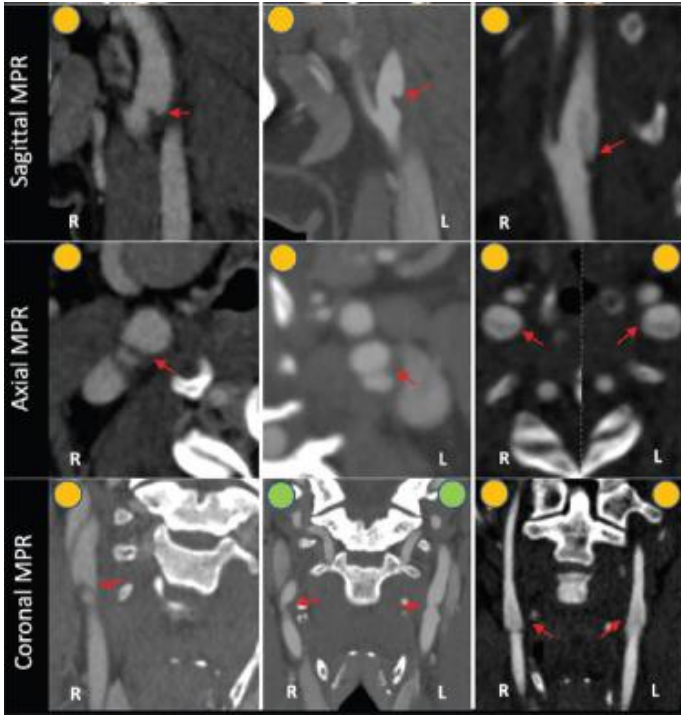
- 1) Arteriyel lümeni genellikle aksel düzlemde bölen lineer bir defekt,
- 2) Genellikle karotis bulbusun arka duvarından kaynaklanan düzenli ve ince raf benzeri intraluminal dolun defekti,
- (3) Lezyon şeklindeki kalsifikasyonlar veya düzensizlikler gibi aterosklerotik plak özelliklerinin olmaması (Olindo et al., 2021).

Tablo 1. Karotis web ayırıcı tanılarının BTA görünüm özellikleri

Lezyon	BTA görünüm özellikleri
--------	-------------------------

Web	Lümeninde lineer dolum defekti
Diseksiyon	Diseksiyon flebi ve çift lümen bulgusu
Posttravmatik anevrizma	Lümeninde fokal sakküler ya da fuziform dilatasyon
Aterosklerotik plak	Bifurkasyon bölgesinde tipik plak uyumlu dolum defekti
Trombüs	Damar içerisinde fokal eksantrik dolum defekti

Birden fazla düzlemde yeniden yapılandırılmış görüntülemenin (MPR) BTA'da kullanılması karotis web tanımlanmasını kolaylaştırmıştır. Karotis web için BTA MPR bulguları; aksiyel planda ince bir septumun varlığı, bunu lateral planda raf benzeri bir görüntü ve koronal planda dağ gölgesi benzeri bir görüntünün takip etmesidir (Şekil 2.8) (Zelada-Ríos et al., 2023).



Şekil 6. Karotis web BTA MPR sagittal, aksiyel ve koronal görüntüleri (Zelada-Ríos et al., 2023)

Ancak BTA hemodinami ve lezyon kompozisyonu hakkında bilgi vermez ve hastaları radyasyona ve iyotlu kontrast maddelere maruz bırakır (Zhou et al., 2022).

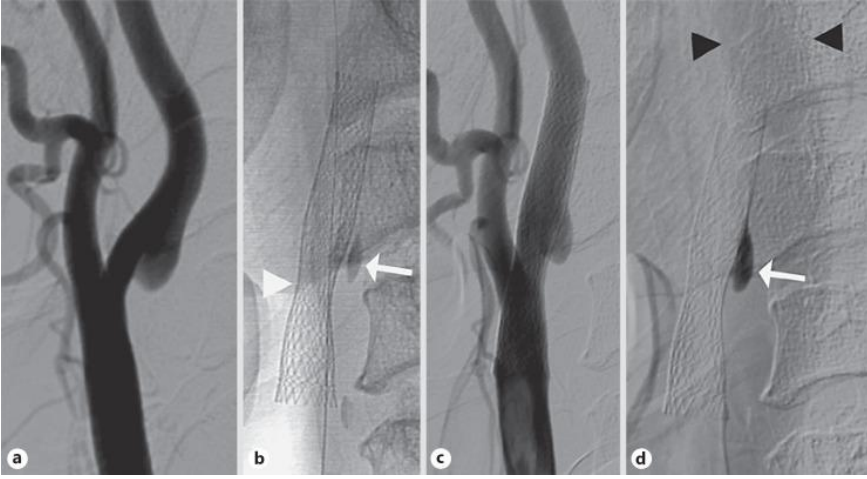
Manyetik rezonans anjiyografi, damar duvarı anatomisini belirlemede üstün olmasına rağmen, BTA ve DSA ile karşılaştırıldığında daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olarak bulunmuştur (Khaladkar et al., 2022).

Ultrasonda, karotis web aterosklerotik plaklardan daha az güvenilir bir şekilde ayırt edilen posterior karotis bulbustan ekojenik intimal çıkıntılar olarak görünmektedir. Ancak darlığın derecesi ultrasonografi ile daha doğru saptanmakta ve hemodinamik değişiklikler Doppler USG ile daha iyi değerlendirilmektedir (Khaladkar et al., 2022).

Karotis Web Tedavi Yöntemleri

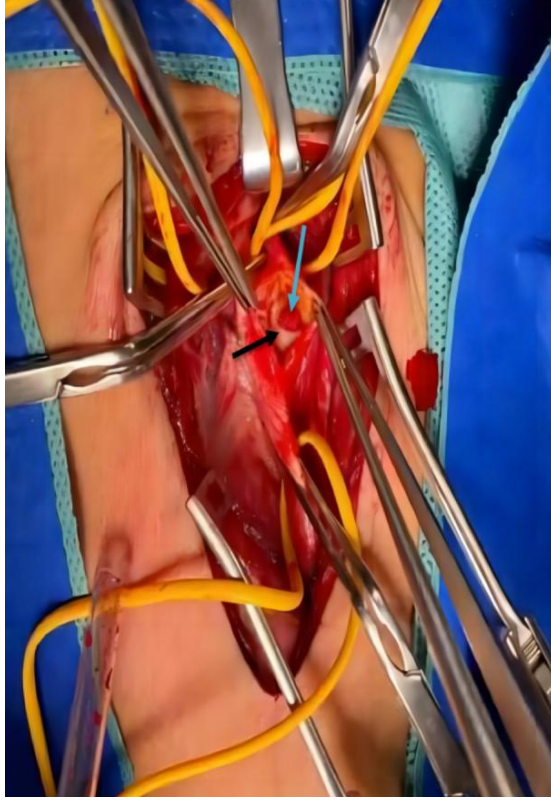
Karotis web optimal yönetimi açısından tedavi seçimi için net kılavuzlar yoktur. Önerilen tedaviler arasında antiplatelet ilaç tedavisi, antikoagülan ilaç tedavisi, karotis arter stentleme (KAS) ve karotis endarterektomi (KEA) yöntemleri bulunur.

Tek başına antiplatelet tedavi, karotis web kaynaklı akış türbülansı ve stazın neden olduğu trombüsün oluşumu ve yerinden oynamasından kaynaklanan arter embolizasyonuna atfedilebilen tekrarlayan iskemik inmeyi önlemek için yeterli olmayabilir. Araştırmacılar, sadece antiplatelet tedavi alan hastaların %30'unun tekrarlayan iskemik inmeler yaşadığını saptamıştır. Ortanca nüks süresinin on iki ay ve en erken bir ay olduğunu göstermişlerdir. Kan stazının trombozun ana nedeni olabileceği ve antiplatelet/antiagregan ilaçların kan stazında sınırlı bir rolü olduğu gerçeği ışığında, karotis webin neden olduğu iskemik inmeleri önlemek için antikoagülan tedavinin kullanılmasının daha uygun olabileceği düşünülmektedir (Liang et al., 2023). MR CLEAN çalışmasından elde edilen verilerin kullanıldığı bir çalışmanın sonucu, tek başına ilaç tedavisinin, karotis webin neden olduğu inmenin ortaya çıkmasını ve tekrarlamasını önleyemeyeceği konusunda açıkça uyarıda bulunmuştur. Ayrıntılı nörovasküler incelemelerden sonra inme için başka bir neden belirlenemeyen karotis webi olan semptomatik hastalarda, tekrarlayan inmeyi önlemek için karotis endarterektomi veya karotis arter stentleme düşünülebileceği öne sürülmüştür (Guglielmi et al., 2021; Jansen, Mulder, & Goldhoorn, 2018; Wang, Li, Xu, Ye, & Li, 2023).



Şekil 7. Karotis web stentleme (a, b, c) ve venöz fazda webde kontrast havuzlanması (d) (Haussen et al., 2018)

Karotis web için girişimsel prosedürler, her ikisi de tatmin edici sonuçlara sahip olan karotis endarterektomi ve karotis arter stentlemeyi içerir. Araştırmalar takip sırasında girişimsel olarak tedavi edilen karotis web hastalarının tekrarlayan inme yaşamadıklarını bildirmiştir (Liang et al., 2023). KAS ve ikili antiplatelet tedavi alan 24 karotis web hastasından oluşan bir çalışmada, işlem sırasındaki komplikasyonlar iki kişide (asemptomatik hipotansiyon ve bradikardi olarak) bildirilmiştir. Stent yerleştirildikten sonraki klinik takipte 90 günde %91 fonksiyonel bağımsızlık ile birlikte yeni serebrovasküler olay kaydedilmemiştir. Bazı çalışmalarda ise KAS veya KEA'nın karotis webe bağlı inmeyi önlemede kesin bir çözüm sağladığı ve ömür boyu ilaç tedavisi gerektirmediği için tek başına medikal tedaviden daha üstün olabileceği öne sürülmüştür (Schutt et al., 2022). Stent yapısı, akışın yeniden yönlendirilmesi/ saptırılması ile anında lümen rekonstrüksiyonu oluşturur. Bunu endotelizasyon takip ederek laminer tromboz ve vasküler yeniden şekillenme ile kan akışındaki anormalliğin zamanla düzeldiği düşünülmektedir (Şekil 2.9). Az olmasına rağmen, veriler cerrahinin güvenli ve potansiyel olarak etkili olduğunu göstermektedir. Stent ile benzer şekilde cerrahi tedavi edilen karotis webin vasküler yeniden şekillenme sonucunda kan akışının zamanla düzeldiği düşünülmektedir (Haussen et al., 2018) (Şekil 2.10).



Şekil 8. Karotis web endarterektomi görüntüsü (siyah ok =karotis web, mavi ok=trombüs) (Wang et al., 2023)

El-Masri ve arkadaşlarının yaptığı 11 çalışmayı içeren meta-analizde 92'sinde karotis web bulunan toplam 1285 hasta dahil edilmiş ve karotis web genel prevalansı %9,58 bulunmuştur. 55 yaş altı kişilerde karotis web prevalansının daha yüksek olduğu (%24,41) görülmüştür. Bu meta-analize çok sayıda vaka içeren Turpinat ve arkadaşlarının kriptojenik inme hastalarında karotis web prevalansını incelediği Fransız kohortu ile Yu ve arkadaşlarının inme hastalarında karotis web araştırdığı BTA çalışması da dahil edilmiştir. Bu meta-analiz ve sistematik inceleme, bir kriptojenik inme kohortunda ipsilateral karotis web prevalansının daha yüksek olduğunu ve bu prevalansın genç kohortlarda arttığını ortaya koymuştur. Kadın cinsiyeti ve Afrika etnik kökeni gibi değiştirilemeyen risk faktörlerinin, mevcut 11 çalışmanın 7'sinde karotis webi olan hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır (El-Masri, Wilson, & Kleinig, 2023; Turpinat et al., 2021; Yu et al., 2020).

Hem ikincil koruma hem de tesadüfen tespit edilen durumlarda prevalansı, nüks riskini ve optimal inme önleme stratejilerini daha fazla karakterize etmek için, değişen hasta popülasyonlarında daha fazla kohort çalışmasına ihtiyaç

vardır. Henüz karotis web için net bir tedavi şeması oluşmamıştır. Yüksek inme ilişkili karotis web anatomik özelliklerinin belirlenmesi, karotis web sınıflamasının yapılması, risk skorları oluşturulması sonucunda hangi hastalara girişimsel işlem yapılması gerektiği konusunda daha net karar verilebileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılacak çalışmalar sonucunda oluşan bilgi birikimi ile ancak daha net verilere ulaşılabilecektir.

Kaynaklar

- Ben, Z., Wang, J., Zhan, J., & Chen, S. (2022). Ultrasonic characteristics of carotid webs. *Neuroradiology*, *64*(1), 95-98. doi:10.1007/s00234-021-02757-0
- Calle La Rosa, P., Ecos, R., Otiniano-Sifuentes, R. D., Ramírez-Quiñones, J., Abanto, C., Quispe-Orozco, D., & Valencia, A. (2021). Carotid Web Diagnosed by Ultrasound Carotid Duplex in a Patient With Ischemic Stroke. *Cureus*, *13*(7), e16330. doi:10.7759/cureus.16330
- Choi, P. M., Singh, D., Trivedi, A., Qazi, E., George, D., Wong, J., . . . Menon, B. K. (2015). Carotid Webs and Recurrent Ischemic Strokes in the Era of CT Angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, *36*(11), 2134-2139. doi:10.3174/ajnr.A4431
- El-Masri, S., Wilson, M. M., & Kleinig, T. (2023). Systematic review and meta-analysis of ipsilateral and contralateral carotid web prevalence in embolic supratentorial strokes of undetermined source. *J Clin Neurosci*, *107*, 118-123. doi:10.1016/j.jocn.2022.12.010
- Faye, I., Mbodji, A. B., Niang, F. G., Diop, N. R., Sarr, N., Diop, B., . . . Diop, A. N. (2023). Atypical fibromuscular dysplasia or carotid web revealed by cerebral infarction: A review of 2 cases. *Radiol Case Rep*, *18*(8), 2545-2548. doi:10.1016/j.radcr.2023.04.030
- Gao, Q., Hu, S., Yang, X., Wang, J., Lu, J., & Wang, D. (2021). Histologic differences between in situ and embolized carotid web thrombi: a case report. *BMC Neurol*, *21*(1), 398. doi:10.1186/s12883-021-02428-w
- Guglielmi, V., Compagne, K. C. J., Sarrami, A. H., Sluis, W. M., van den Berg, L. A., van der Sluijs, P. M., . . . Coutinho, J. M. (2021). Assessment of Recurrent Stroke Risk in Patients With a Carotid Web. *JAMA Neurol*, *78*(7), 826-833. doi:10.1001/jamaneurol.2021.1101
- Haussen, D. C., Grossberg, J. A., Koch, S., Malik, A., Yavagal, D., Gory, B., . . . Nogueira, R. G. (2018). Multicenter Experience with Stenting for Symptomatic Carotid Web. *Interv Neurol*, *7*(6), 413-418. doi:10.1159/000489710
- Hu, H., Zhang, X., Zhao, J., Li, Y., & Zhao, Y. (2019). Transient Ischemic Attack and Carotid Web. *AJNR Am J Neuroradiol*, *40*(2), 313-318. doi:10.3174/ajnr.A5946
- Jansen, I. G. H., Mulder, M., & Goldhoorn, R. B. (2018). Endovascular treatment for acute ischaemic stroke in routine clinical practice: prospective, observational cohort study (MR CLEAN Registry). *Bmj*, *360*, k949. doi:10.1136/bmj.k949
- Joux, J., Boulanger, M., Jeannin, S., Chausson, N., Hennequin, J. L., Molinié, V., . . . Olindo, S. (2016). Association Between Carotid Bulb Diaphragm and

Ischemic Stroke in Young Afro-Caribbean Patients: A Population-Based Case-Control Study. *Stroke*, 47(10), 2641-2644.
doi:10.1161/strokeaha.116.013918

- Khaladkar, S. M., Dilip, D., Arkar, R., Chanabasanavar, V., & Lamghare, P. (2022). A case of carotid web: Cause of stroke in healthy and young patients. *SA J Radiol*, 26(1), 2291. doi:10.4102/sajr.v26i1.2291
- Kim, S. J., Nogueira, R. G., & Haussen, D. C. (2019). Current Understanding and Gaps in Research of Carotid Webs in Ischemic Strokes: A Review. *JAMA Neurol*, 76(3), 355-361. doi:10.1001/jamaneurol.2018.3366
- Liang, S., Qin, P., Xie, L., Niu, S., Luo, J., Chen, F., . . . Wang, G. (2023). The carotid web: Current research status and imaging features. *Front Neurosci*, 17, 1104212. doi:10.3389/fnins.2023.1104212
- Mathew, S., Davidson, D. D., Tejada, J., Martinez, M., & Kovoov, J. (2021). Safety and feasibility of carotid revascularization in patients with cerebral embolic strokes associated with carotid webs and histopathology revisited. *Interv Neuroradiol*, 27(2), 235-240. doi:10.1177/1591019920980271
- Olindo, S., Chausson, N., Signate, A., Mecharles, S., Hennequin, J. L., Saint-Vil, M., . . . Joux, J. (2021). Stroke Recurrence in First-Ever Symptomatic Carotid Web: A Cohort Study. *J Stroke*, 23(2), 253-262.
doi:10.5853/jos.2020.05225
- Patel, S. D., Otite, F. O., Topiwala, K., Saber, H., Kaneko, N., Sussman, E., . . . Saver, J. L. (2022). Interventional compared with medical management of symptomatic carotid web: A systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 31(10), 106682. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106682
- Priyadarshni, S., Neralla, A., Reimon, J., & Smithson, S. (2020). Carotid Webs: An Unusual Presentation of Fibromuscular Dysplasia. *Cureus*, 12(8), e9549. doi:10.7759/cureus.9549
- Rainer, W. G., Cramer, G. G., Newby, J. P., & Clarke, J. P. (1968). Fibromuscular hyperplasia of the carotid artery causing positional cerebral ischemia. *Ann Surg*, 167(3), 444-446. doi:10.1097/0000658-196803000-00021
- Sajedi, P. I., Gonzalez, J. N., Cronin, C. A., Kouo, T., Steven, A., Zhuo, J., . . . Raghavan, P. (2017). Carotid Bulb Webs as a Cause of "Cryptogenic" Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 38(7), 1399-1404.
doi:10.3174/ajnr.A5208
- Schutt, C. D., Pesquera, J. J., Renati, S., Kaplan, D. J., Mokin, M., & Rose, D. Z. (2022). Web Browsing: High-Speed Diagnosis and Treatment of Carotid Artery Web. *Neurohospitalist*, 12(3), 498-503.
doi:10.1177/19418744221096650

- Su, Y., Stein, L. A., Cucchiara, B. L., & Song, J. W. (2022). Vessel Wall Imaging of a Carotid Web. *Ann Neurol*, *92*(2), 335-336. doi:10.1002/ana.26424
- Turpinat, C., Collemiche, F. L., Arquizan, C., Molinari, N., Cagnazzo, F., Mourand, I., . . . Gaillard, N. (2021). Prevalence of carotid web in a French cohort of cryptogenic stroke. *J Neurol Sci*, *427*, 117513. doi:10.1016/j.jns.2021.117513
- Wang, Y., Li, H. L., Xu, X. H., Ye, J. H., & Li, J. (2023). New asymptomatic thrombosis caused by carotid web during the acute period of cerebral infarction. *BMC Neurol*, *23*(1), 264. doi:10.1186/s12883-023-03316-1
- Yin, J., Wang, W., Song, Z., Xu, Y., Wang, Y., Wei, Y., & Han, J. (2021). Embolectomy of acute embolic stroke associated with ipsilateral carotid web: a case report and literature review. *J Int Med Res*, *49*(11), 3000605211059929. doi:10.1177/03000605211059929
- Yu, Y., Wang, B., Zheng, S., Kou, J., Gu, X., & Liu, T. (2020). Carotid web and ischemic stroke: a CT angiography study. *Clin Imaging*, *67*, 86-90. doi:10.1016/j.clinimag.2020.05.033
- Zelada-Ríos, L., Barrientos-Imán, D., Simbrón-Ribbeck, L., Argomedo, C. A., Ramírez-Quiñones, J., Rosa, P. C., . . . Otiniano-Sifuentes, R. (2023). Importance of multiplanar reformation angiographic images for the detection of carotid web: A case series. *Brain Circ*, *9*(1), 44-47. doi:10.4103/bc.bc_75_22
- Zhou, Q., Li, R., Feng, S., Qu, F., Tao, C., Hu, W., . . . Liu, X. (2022). The Value of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Evaluation of Carotid Web. *Front Neurol*, *13*, 860979. doi:10.3389/fneur.2022.860979



BÖLÜM 13

Kanal Tedavili Dişlerin Restorasyonu: Güncel Prensipler ve Klinik Yaklaşımlar

*Eray Ceylanoğlu¹ & Gökhan Karadağ² &
Dilek Hançerlioğulları³*

Giriş

Kanal tedavili dişlerin restorasyonu, modern diş hekimliğinin en önemli ve karmaşık klinik karar süreçlerinden birini oluşturur. Endodontik tedavi görmüş dişler, başlangıçtaki patolojik süreçler ve tedavi prosedürlerinin invaziv doğası nedeniyle önemli yapısal kayıplara uğrarlar. Bu durum, dişlerin vital dişlere kıyasla kırıklara karşı daha savunmasız hale gelmesine yol açar (Caussin ve ark., 2024). Günümüzde adeziv diş hekimliğindeki ilerlemeler ve yeni nesil dental materyaller, klinisyenlere bu zorlu vakaların üstesinden gelmek için geniş bir tedavi yelpazesi sunmaktadır (Dotto ve ark., 2022). Ancak, mevcut pek çok seçenek arasından optimal yaklaşımın belirlenmesi, kanıta dayalı prensiplerin hasta spesifik faktörlerle harmanlanmasını gerektiren kompleks bir süreçtir.

Bu bölümün amacı, kanal tedavili dişlerin restorasyonundaki güncel prensipleri, materyal seçeneklerini ve klinik protokolleri kapsamlı bir perspektifle sunmaktır. Özellikle diş dokusunun korunması, ferrule etkisinin önemi, post endikasyonlarındaki değişen yaklaşımlar ve yeni nesil materyallerin klinik uygulamaları üzerinde durulacaktır.

Biyomekanik Değerlendirme ve Temel Prensipler

Kanal tedavili dişlerin restorasyonunu planlarken, bu dişlerin geçirdiği biyomekanik değişiklikleri anlamak temel öneme sahiptir. Dişlerin dayanıklılığındaki azalma, öncelikle çürük ve preparasyonlar nedeniyle oluşan sert doku kaybından kaynaklanır. Reeh ve ark. (1989) yaptıkları çalışmada, MOD kaviterin diş dayanıklılığında %63'e varan azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, koronal diş dokusunun korunmasının restorasyon başarısındaki kritik rolünü ortaya koymaktadır (Bhuvia ve ark., 2021).

Ferrule etkisi, kanal tedavili dişlerin restorasyonunda en kritik ve çokça tartışılan faktörlerden biridir. Ferrule, kuron restorasyonunun altında kalan ve

¹ Öğr. Gör., Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dişçilik Hizmetleri Bölümü, ORCID: 0000-0002-6170-8470

² Dr. Öğr. Üyesi, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi ABD., ORCID: 0000-0001-6489-3643

³ Dr. Öğr. Üyesi, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti ABD ORCID: 0000-0002-0404-1200

dişin doğal yapısını oluşturan dentin duvarının yüksekliği ve kalınlığı olarak tanımlanabilir; başka bir deyişle, kuron preparasyon marjininin apikalinde yer alan sağlam diş dokusudur (Dong ve ark., 2024). Klinik çalışmalar, en az 1 mm yüksekliğinde ve 1 mm kalınlığında sirkumferansiyel dentin ferrule varlığının, restorasyonun uzun dönem başarısını belirgin şekilde artırdığını ortaya koymaktadır (Assiri ve ark., 2022).

Restorasyonun zamanlaması da prognozu etkileyen bir diğer önemli faktördür. Pratt ve ark. (2016) yaptıkları retrospektif çalışmada, kök kanal tedavisi sonrası restorasyonun gecikmesinin dişin çekim riskini artırdığını bulmuştur. Tedaviden sonraki 4 ay içinde kuron restorasyonu yapılan dişlerde bu riskin üç kat daha az olduğu gösterilmiştir.

Post Sistemlerindeki Güncel Yaklaşımlar

Geleneksel diş hekimliğinde, post sistemleri kanal tedavili dişlerin restorasyonunun ayrılmaz bir parçası olarak görülmüştür. Ancak adeziv teknolojilerdeki ilerlemeler, bu yaklaşımı kökten değiştirmiştir (Schwartz ve Robbins, 2004). Günümüzde post endikasyonları giderek daralmakta ve daha seçici bir şekilde uygulanmaktadır.

Post gerekliliğinin değerlendirilmesinde en önemli kriter ferrule varlığıdır (Magne ve ark., 2016). Yeterli ferrule dokusuna sahip dişlerde post kullanımının ek bir fayda sağlamadığı, aksine sağlıklı diş dokusunun gereksiz kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Post endikasyonu genellikle ferrule oluşturulamayan anterior ve premolar dişlerle sınırlıdır. Molar dişlerde ise geniş pulpa tabanı yeterli tutuculuk sağladığından post gereksinimi nadirdir (Mannocci ve ark., 2022).

Post materyalleri arasındaki seçim, uzun yıllar dental literatürde tartışma konusu olmuştur. Güncel sistematik derlemeler, cam fiber postlar ile metal postların (döküm veya prefabrike) benzer klinik performans sergilediğini göstermektedir (Martins ve ark., 2021). Cam fiber postların dentinle benzer elastik modülü, kök kırığı riskini azaltma potansiyeli taşırken, metal postlar daha yüksek kompresif dayanım sunmaktadır (Figueiredo ve ark., 2015).

Son yıllarda geliştirilen demetlenmiş (bundled) fiber postlar, yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır (Kharouf ve ark., 2021). Bu sistemler, çoklu fiber demetlerinden oluşmakta ve ek post uzayı preparasyonu gerektirmemektedir. İn vitro çalışmalar, özellikle zayıf kök kanallarında daha iyi stres dağılımı sağladıklarını göstermektedir (Santos ve ark., 2022).

Kompozit Materyallerindeki Gelişmeler ve Klinik Uygulamalar

Kompozit materyaller, kanal tedavili dişlerin restorasyonunda önemli bir evrim geçirmiştir. Geleneksel hibrit kompozitlerden, bulk-fill kompozitlere ve nihayetinde fiber takviyeli kompozitlere uzanan bu gelişim süreci, klinisyenlere artan tedavi seçenekleri sunmuştur.

Bulk-fill kompozitler, kalın tabakalar halinde (4-5 mm) yerleştirilebilme ve yeterli polimerizasyon sağlama özellikleriyle öne çıkmaktadır (Akiya ve ark., 2023). Bu materyallerin polimerizasyon büzülmesi ve büzülme stresi geleneksel kompozitlere göre daha düşüktür; bu durum, kanal tedavili dişler gibi zayıf diş yapılarında önemli bir avantaj sağlar. Martins ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada, bulk-fill kompozitlerin geleneksel kompozitlere kıyasla daha düşük stres seviyeleri oluşturduğunu göstermiştir.

Fiber takviyeli kompozitler (SFRC'ler), kanal tedavili dişlerin restorasyonunda devrim niteliğinde bir gelişme olarak kabul edilmektedir (Garoushi ve ark., 2018). Bu materyaller, cam veya polietilen fiberlerin kompozit matris içinde dağıtılmasıyla oluşturulur ve zayıf diş yapılarına mekanik takviye sağlar. Fiber takviyeli kompozitlerin en önemli avantajı, çatlak ilerlemesini kontrol edebilme yeteneğidir. Fiberler, uygulanan kuvvet altında çatlakın yönünü değiştirerek katastrofik kırıkları önleyebilir.

Klinik uygulamalarda fiber takviyeli kompozitler çok yönlü kullanım imkanı sunar (Selvaraj ve ark., 2023). Direkt restorasyonlarda, geniş kavitelerde yapısal takviye sağlamak için kullanılabilirler. Post üzerine yapılan core (tutucu çekirdek) oluşturulmasında da geleneksel kompozitlere göre daha yüksek kırık direnci sunarlar. Ayrıca endokron gibi indirekt restorasyonların tabanında da kullanılabilirler. Ancak, bu materyallerin daima geleneksel bir kompozit tabakasıyla kaplanması önerilir, çünkü fiberler ile matris arasında hidroliz riski bulunmaktadır (Attik ve ark., 2022).

Nanokompozitler ve polimer infiltrasyonlu seramik ağ (PICN) materyaller gibi hibrit sistemler de kanal tedavili dişlerin restorasyonunda önemli bir yer tutmaktadır (Lu ve ark., 2018). Bu materyaller, farklı malzeme gruplarının avantajlarını birleştirerek optimize edilmiş özellikler sunar.

İndirekt Restorasyon Seçenekleri ve Materyal Seçimi

Kanal tedavili dişler için indirekt restorasyon seçenekleri, koronal diş dokusunun korunması prensibi çerçevesinde değerlendirilmelidir. Parsiyel kuronlar (onlay/overlay), posterior dişlerde maksimum doku korunması sağlayan konservatif bir seçenektir (Frankenberger ve ark., 2021). Adeziv parsiyel kuronlar, mine korunmasını artırarak bağlanma başarısını yükseltir. Materyal seçiminde lityum disilikat yüksek dayanım ve estetik kombinasyonu (Zarone ve ark., 2019), PICN materyaller ise diş benzer elastik modülü ile öne çıkmaktadır (Lu ve ark., 2018).

Tam kuronlar, önemli doku kaybı olan kanal tedavili dişlerde altın standart olarak kabul edilmektedir (Ploumaki ve ark., 2013). Ploumaki ve ark. (2013) yaptıkları sistematik derlemede, tam kuronların 6 yıllık takiplerde %90'a varan başarı oranları gösterdiğini bildirmiştir. Materyal seçiminde metal-seramik kuronlar uzun vadeli kanıtlanmış başarı sunarken (Ploumaki ve ark., 2013), lityum disilikat mükemmel estetik ve yeterli dayanım kombinasyonu sağlar (Zarone ve ark., 2019). Monolitik zirkonya ise yüksek dayanım ve minimal preparasyon imkanı sunmaktadır (Frankenberger ve ark., 2021).

Endokronlar, son yıllarda popülerlik kazanan monolitik adeziv restorasyonlardır (Govare ve Contrepios, 2020). Bu restorasyonlar, pulpa odasına mekanik tutuculuk sağlayarak post gereksinimini ortadan kaldırır ve diş dokusu korunmasını maksimize eder. Sedrez-Porto ve ark. (2016) yaptıkları meta-analizde, endokronların molar dişlerde postla desteklenmiş kuronlara eşdeğer başarı oranları gösterdiğini bildirmiştir. Ancak premolar ve kesici dişlerde daha küçük adezyon alanı nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

Derin Marjin Elevasyonu: Konservatif Bir Yaklaşım

Derin marjin elevasyonu (DME), subgingival defektli dişlerde servikal marjinin supragingival pozisyona yeniden konumlandırılmasını sağlayan bir tekniktir (Dietschi ve Spreafico, 1998). Bu teknik, özellikle kanal tedavili dişlerde cerrahi olmayan bir alternatif sunması nedeniyle önem kazanmıştır.

DME'nin temel avantajı, invaziv cerrahi prosedürlere alternatif oluşturmaktır. Juloski ve ark. (2018) yaptıkları derlemede, bu tekniğin çalışma alanının izolasyonunu, ölçü alımını ve siman fazlalıklarının uzaklaştırılmasını kolaylaştırdığını belirtmiştir. Materyal seçiminde yüksek dolgulu akışkan kompozitler tercih edilirken, cam iyonomer ve self-adeziv simanlar önerilmemektedir (Eggmann ve ark., 2023).

Biyolojik açıdan DME, bağ dokusu ataşmanı oluşturamaz, bunun yerine uzun bir junctional epitelyum ve materyalin altındaki dentine hafif bir bağ dokusu ataşmanından oluşan farklı bir biyolojik genişlik oluşturur (Sarfati ve Tirlet, 2018). Bu durum genellikle sağlıklı kabul edilmekte ve vücut tarafından iyi tolere edilmektedir.

Klinik karar verme sürecinde, DME veya cerrahi olarak kron boyu uzatma seçimi kalan ferrule durumuna göre değerlendirilmelidir. Falahchai ve ark. (2023) yaptıkları çalışmada, parsiyel ferrule dokusuna sahip dişlerde derin marjin elevasyonu uygulamasının, cerrahi olarak kron boyu uzatmaya göre daha yüksek kırık direnci sağladığını göstermiştir. Buna karşılık, cerrahi olarak kron boyu uzatma, tam ferrule eksikliği, çok derin subgingival defektler veya periodontal sağlığın cerrahi olarak yeniden yapılandırılmasının gerekli olduğu daha ileri vakalar için uygun bir seçenek olmaya devam etmektedir.

Adeziv Teknolojilerdeki Gelişmeler

Kanal tedavili dişlerin restorasyonunda adeziv teknolojiler, tedavi başarısını doğrudan etkileyen kritik bir bileşendir. Son yıllarda bu alanda önemli gelişmeler kaydedilmiştir.

Evrensel adeziv sistemler, hem etch-and-rinse hem de self-etch protokolleriyle kullanılabilme esnekliği sunar (Maravic ve ark., 2023). Bu sistemler, klinik prosedürleri basitleştirerek hata payını azaltır. Self-adeziv rezin simanlar ise post sementasyonunda geleneksel sistemlere göre daha yüksek bağlanma mukavemeti göstermektedir (Angnanon ve ark., 2023).

Kök kanalı içi gibi ışık erişiminin sınırlı olduğu alanlar için geliştirilen touch-cure sistemler, dokunmayla aktive olma özelliğiyle fotopolimerizasyona gerek duymaz (Abdel-Gawad ve ark., 2024). Bu teknoloji, derin restorasyonlarda polimerizasyonun homojen dağılımını sağlama potansiyeli taşımaktadır.

Klinik Karar Verme ve Tedavi Planlaması

Kanal tedavili dişlerin restorasyonunda optimal tedavi planlaması, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. İlk adım, kapsamlı bir değerlendirme yapmaktır. Kalan diş yapısının miktarı ve kalitesi, ferrule varlığı, dişin konumu, okluzal yükler, periodontal durum ve hasta beklentileri dikkatlice değerlendirilmelidir.

Restorasyon tipinin seçimi, kalan diş yapısına göre belirlenmelidir. Minimal doku kaybı olan dişlerde direkt kompozit restorasyonlar, orta dereceli kayıplarda parsiyel kuronlar veya endokronlar, ileri derecede kayıplarda ise tam kuronlar tercih edilmelidir.

Post endikasyonu değerlendirilirken ferrule varlığı temel kriter olarak alınmalıdır (Magne ve ark., 2016). Ferrule oluşturulamayan anterior ve premolar dişlerde post değerlendirilmeli (Mannocci ve ark., 2022), molar dişlerde ise post genellikle gereksizdir. Post gerekiyorsa, cam fiber veya demetlenmiş fiber postlar öncelikli seçenekler olarak değerlendirilmelidir (Martins ve ark., 2021; Kharouf ve ark., 2021).

Materyal seçimi, dişin konumuna ve fonksiyonel gereksinimlere göre yapılmalıdır. Anterior bölgede estetik öncelikli (lityum disilikat) (Zarone ve ark., 2019), posterior bölgede dayanım öncelikli (zirkonya veya metal-seramik) materyaller tercih edilmelidir (Frankenberger ve ark., 2021). Doku korunmasının ön planda olduğu durumlarda ise PICN veya kompozit bazlı sistemler düşünülmelidir (Lu ve ark., 2018; Selvaraj ve ark., 2023).

Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Kanal tedavili dişlerin restorasyonu, modern diş hekimliğinin dinamik ve sürekli gelişen bir alanıdır. Güncel kanıtlar, diş dokusunun korunması, ferrule

etkisinin önemi ve adeziv protokollere titizlikle uyulmasının tedavi başarısının temel belirleyicileri olduğunu göstermektedir (Dotto ve ark., 2022; Bhuvia ve ark., 2021).

Post kullanım endikasyonlarındaki daralma, adeziv teknolojilerdeki ilerlemelerin doğal bir sonucudur (Schwartz ve Robbins, 2004). Fiber takviyeli kompozitler, hibrit materyaller ve demetlenmiş fiber postlar gibi yenilikçi çözümler, klinik başarıyı artırma potansiyeli taşımaktadır (Garoushi ve ark., 2018; Lu ve ark., 2018; Kharouf ve ark., 2021).

Gelecek araştırmalar, minimal invaziv yaklaşımların uzun dönem sonuçları, biyomimetik materyallerin klinik performansı ve dijital teknolojilerin restorasyon süreçlerine entegrasyonu üzerinde odaklanmalıdır (Mannocci ve ark., 2022). Klinik karar verme sürecinde, kanıta dayalı verilerin hasta spesifik faktörlerle harmanlanması, optimal tedavi sonuçlarına ulaşmanın anahtarı olmaya devam edecektir.

Kaynakça

- Abdel-Gawad, S., ve ark. (2024). Touch-cure activation by marketed universal resin luting cements. *Journal of Oral Science*.
- Akiya, S., ve ark. (2023). Polymerization shrinkage of bulk-fill composites. *Dental Materials Journal*.
- Angnanon, W., ve ark. (2023). Effective luting agents for glass-fiber posts. *Dental Materials*.
- Assiri, A.Y.K., ve ark. (2022). Ferrule effect in restorative dentistry. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*.
- Attik, N., ve ark. (2022). Comparison of fiber reinforced and bulk filling composites. *Dental Materials*.
- Bhuvia, B., ve ark. (2021). The restoration of root filled teeth. *International Endodontic Journal*.
- Caussin, E., ve ark. (2024). Advanced Material Strategy for Restoring Endodontically Treated Teeth. *Materials*.
- Dietschi, D., & Spreafico, R. (1998). Current clinical concepts for adhesive cementation. *Practical Periodontics and Aesthetic Dentistry*.
- Dong, S., ve ark. (2024). Does incomplete ferrule affect fracture resistance? *Journal of Dentistry*.
- Dotto, L., ve ark. (2022). Factors influencing clinical performance of ETT restorations. *Journal of Prosthetic Dentistry*.
- Eggmann, F., ve ark. (2023). Deep margin elevation. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*.
- Falahchai, M., ve ark. (2023). Fracture resistance with different preparation approaches. *Journal of Prosthodontics*.
- Figueiredo, F.E.D., ve ark. (2015). Metal vs. fiber post-retained restorations. *Journal of Endodontics*.
- Frankenberger, R., ve ark. (2021). Post-Fatigue Fracture of Endodontically Treated Teeth. *Materials*.
- Garoushi, S., ve ark. (2018). Short fiber-reinforced composite restorations. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*.
- Govare, N., & Contrepios, M. (2020). Endocrowns: A systematic review. *Journal of Prosthetic Dentistry*.
- Juloski, J., ve ark. (2018). Cervical margin relocation in indirect adhesive restorations. *Journal of Prosthodontic Research*.

- Kharouf, N., ve ark. (2021). Multi-Fiber-Reinforced Composite-Post. *Bioengineering*.
- Lu, T., ve ark. (2018). A 3-year clinical evaluation of endodontically treated posterior teeth. *Journal of Prosthetic Dentistry*.
- Magne, P., ve ark. (2016). Composite Resin Core Buildups With and Without Post. *Operative Dentistry*.
- Magne, P., ve ark. (2017). Ferrule-Effect Dominates Over Use of a Fiber Post. *Operative Dentistry*.
- Mannocci, F., ve ark. (2022). Present status and future directions. *International Endodontic Journal*.
- Maravic, T., ve ark. (2023). Resin composite cements: Current status. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*.
- Martins, L.C., ve ark. (2020). Effect of Composite Resin on Polymerization Shrinkage Stress. *Journal of Adhesive Dentistry*.
- Martins, M.D., ve ark. (2021). Fiber post vs. metal post for ETT. *Journal of Dentistry*.
- Ploumaki, A., ve ark. (2013). Success rates of prosthetic restorations on ETT. *Journal of Oral Rehabilitation*.
- Pratt, I., ve ark. (2016). Critical time lapse between RCT and crown placement. *Journal of Endodontics*.
- Reeh, E.S., ve ark. (1989). Reduction in tooth stiffness after endodontic procedures. *Journal of Endodontics*.
- Santos, T.d.S.A., ve ark. (2022). Fracture resistance with bundled glass fiber-reinforced resin post. *Clinical Oral Investigations*.
- Sarfati, A., & Tirlet, G. (2018). Deep margin elevation vs. crown lengthening. *International Journal of Esthetic Dentistry*.
- Schwartz, R.S., & Robbins, J.W. (2004). Post placement and restoration of endodontically treated teeth. *Journal of Endodontics*.
- Sedrez-Porto, J.A., ve ark. (2016). Endocrown restorations: A systematic review. *Journal of Dentistry*.
- Selvaraj, H., ve ark. (2023). Fracture resistance with fiber reinforced composites. *BMC Oral Health*.
- Zarone, F., ve ark. (2019). Current status on lithium disilicate and zirconia. *BMC Oral Health*.



BÖLÜM 14

Diş Hekimliğinde Kullanılan Fiberler: Materyal Özellikleri ve Klinik Uygulamalar

*Eray Ceylanoğlu¹ & Gökhan Karadağ² &
Dilek Hançerlioğulları³*

Giriş

Diş hekimliğinde kullanılan fiberler, modern restoratif ve protetik tedavilerin vazgeçilmez bileşenleri haline gelmiştir. Bu materyallerin klinik kullanımı, 1960'larda cam fiberlerin dental uygulamalarda denenmesiyle başlamış ve o günden bugüne önemli bir evrim geçirmiştir (Vallittu, 2018). Günümüzde fiberler, yalnızca mekanik takviye sağlamakla kalmayıp biyomekanik davranışı optimize etme, estetiği iyileştirme ve minimal invaziv yaklaşımları destekleme gibi çok yönlü işlevler üstlenmektedir.

Fiber takviyeli kompozitlerin diş hekimliğinde yaygın kabul görmesi, bu materyallerin geleneksel kompozitlere kıyasla sunduğu üstün mekanik özelliklerle doğrudan ilişkilidir (Garoushi ve ark., 2018). Özellikle yüksek stres altındaki restorasyonlarda fiberlerin çatlak ilerlemesini kontrol etme yeteneği, klinik başarı oranlarını önemli ölçüde artırmaktadır. Bu bölümde, diş hekimliğinde kullanılan fiberlerin temel özellikleri, sınıflandırılması, mekanik davranışları ve klinik uygulama alanları detaylı bir şekilde ele alınacaktır.

Fiberlerin Sınıflandırılması ve Temel Özellikleri

Diş hekimliğinde kullanılan fiberler, kimyasal kompozisyonlarına, fiziksel özelliklerine ve klinik uygulama alanlarına göre sınıflandırılabilir. En yaygın kullanılan fiber tipleri arasında cam fiberler, polietilen fiberler, aramid fiberler ve karbon fiberler bulunmaktadır (Vallittu, 2018).

Cam fiberler, dental uygulamalarda en sık tercih edilen fiber tipidir. Silika bazlı camın eritilmesi ve ince filamentlere dönüştürülmesiyle üretilirler. Cam fiberlerin en önemli avantajı; şeffaf olmaları ve ışığı iletebilmeleridir; bu özellikleri sayesinde estetik restorasyonlarda öncelikli olarak tercih edilirler. Ayrıca, yüzeyleri silanizasyon işlemiyle modifiye edilebilir; bu sayede fiberler ile polimer matris arasında kimyasal bağ oluşumu sağlanır ve mekanik

¹ Öğr. Gör., Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dişçilik Hizmetleri Bölümü, ORCID: 0000-0002-6170-8470

² Dr. Öğr. Üyesi, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi ABD., ORCID: 0000-0001-6489-3643

³ Dr. Öğr. Üyesi, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti ABD ORCID: 0000-0002-0404-1200

performans artar. Cam fiberlerin ısı genleşme katsayısının diş dokusuna yakın olması, termal stresi azaltarak restorasyon ömrünü uzatır (Lassila ve ark., 2004).

Polietilen fiberler, ultra yüksek molekül ağırlıklı polietilenden (UHMWPE) üretilir ve yüksek çekme mukavemeti ile enerji absorpsiyon kapasitesiyle öne çıkar. Bu fiberler, özellikle darbe direncinin kritik olduğu uygulamalarda tercih edilir. Ancak, şeffaf olmamaları ve ışık iletememeleri, estetik beklentilerin yüksek olduğu anterior bölge restorasyonlarında kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Polietilen fiberlerin düşük sürtünme katsayısı, özellikle hareketli protezlerde ve splint uygulamalarında avantaj sağlar (Vallittu, 2018).

Karbon fiberler, yüksek mukavemet-hafiflik oranı ile bilinir; ancak siyah renkleri nedeniyle estetik dental uygulamalarda sınırlı kullanım alanı bulur. **Aramid fiberler** ise poliamid bazlı yapılarıyla darbe direnci gerektiren uygulamalarda tercih edilir (Vallittu, 2018).

Fiberlerin mekanik özellikleri yalnızca kimyasal kompozisyonlarına değil, aynı zamanda üretim süreçlerine, yüzey modifikasyonlarına ve fiber oryantasyonuna da bağlıdır. Rastgele oryantasyona sahip kısa fiberler ile kontrollü yönlendirilmiş uzun fiberler arasında mekanik davranış açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır. Fiberlerin çapı ve en-boy oranı da mekanik dayanımı etkileyen kritik parametrelerdendir; ince ve uzun fiberler yük aktarım verimliliğini artırır (Lassila ve ark., 2004; Garoushi ve ark., 2018).

Mekanik Davranış ve Takviye Mekanizmaları

Fiber takviyeli kompozitlerin mekanik performansı; fiberlerin matris içindeki dağılımı, oryantasyonu, boyutu ve fiber-matris ara yüzey bağlanması gibi çok sayıda faktörden etkilenir (Lassila ve ark., 2004). Fiber takviyesinin temel mekanizması, uygulanan yükün fiberler tarafından taşınması ve bu sayede matrisin maruz kaldığı stresin azaltılmasıdır.

Fiberlerin çatlak ilerlemesi üzerindeki kontrol mekanizması özellikle önemlidir. Kompozit materyalde bir çatlak başladığında, bu çatlak fiberlere ulaştığında iki farklı davranış gözlemlenebilir: fiberler çatlağı durdurabilir veya çatlağın yönünü değiştirebilir (Garoushi ve ark., 2018). Bu mekanizma sayesinde, fiber takviyeli kompozitlerde çatlak ilerlemesi kontrol altına alınır ve katastrofik kırıklar önlenebilir.

Fiber-matris ara yüzey bağlanmasının kalitesi, kompozitin mekanik performansını doğrudan etkiler. Zayıf bir ara yüzey bağlanması, fiberlerin matristen ayrılmasına (debonding) ve takviye verimliliğinin azalmasına neden olur (Vallittu, 2018). Bu nedenle fiberlerin yüzeyi genellikle silan gibi coupling ajanları ile modifiye edilerek matrisle kimyasal bağ oluşumu sağlanır. Güncel yüzey modifikasyon teknikleri arasında plazma uygulaması ve kimyasal kaplama yöntemleri de giderek daha fazla kullanılmaktadır (Lastumäki ve ark., 2002; Vallittu, 2018).

Fiber oryantasyonu mekanik davranış üzerinde kritik bir role sahiptir. Tek yönlü uzun fiberler, fiber yönünde maksimum mukavemet sağlarken, rastgele dağılmış kısa fiberler daha izotropik özellikler sergiler (Lassila ve ark., 2004). Çok katmanlı fiber düzenlemeleri, farklı yönlerdeki streslere karşı daha dengeli bir direnç sağlayabilir (Dyer ve ark., 2004; Tezvergil ve ark., 2003). Klinik uygulamalarda, beklenen stres yönüne uygun fiber oryantasyonu seçmek restorasyonun uzun ömürlülüğünü artırabilir.

Klinik Uygulama Alanları

Fiber Post Sistemleri

Kanal tedavili dişlerin restorasyonunda kullanılan fiber postlar, cam veya karbon fiberlerin epoksi rezin matris içinde konsolide edilmesiyle üretilir (Mannocci ve ark., 2001). Bu postların temel avantajı dentinle benzer elastik modüle sahip olmalarıdır; bu sayede kök kırığı riski azalır. Sistemik derlemeler, fiber postların metal postlarla karşılaştırıldığında benzer klinik başarı oranları sergilediğini göstermektedir (Martins ve ark., 2021). Günümüzde CAD/CAM ile üretilen kişiselleştirilmiş fiber postlar, kök kanal morfolojisine daha iyi uyum sağlayarak retansiyonu artırmaktadır (Martins ve ark., 2021; Vallittu, 2018).

Fiber postların klinik performansı, yalnızca materyal özelliklerine değil, aynı zamanda sementasyon protokollerine ve kuron restorasyonunun kalitesine de bağlıdır (Bitter ve ark., 2009). Adeziv sementasyon, fiber postların retansiyonunu önemli ölçüde artırır ve kök içi stres dağılımını optimize eder.

Fiber Takviyeli Kompozit Restorasyonlar

Kısa fiber takviyeli kompozitler (SFRC'ler), özellikle geniş kavitelere ve kanal tedavili dişlerin restorasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır (Garoushi ve ark., 2018). Bu materyaller, core yapımı, direkt restorasyonlar ve endokron gibi indirekt restorasyonların tabanı olarak kullanılabilir.

SFRC'lerin klinik avantajları arasında yüksek kırık direnci, düşük polimerizasyon stresi ve çatlak ilerlemesini kontrol etme yeteneği bulunmaktadır (Fokkinga ve ark., 2004). Özellikle okluzal kuvvetlerin yüksek olduğu posterior bölgede SFRC'ler, geleneksel kompozitlere göre daha uzun ömürlü restorasyonlar sağlayabilir. Ayrıca aşınma dirençlerinin yüksek olması, okluzal yüzeylerde uzun süreli fonksiyon ve form korunumuna katkıda bulunur (Garoushi ve ark., 2018).

Periodontal Splintler ve Cerrahi Uygulamalar

Fiber takviyeli kompozitler, periodontal olarak zayıf dişlerin splintlenmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu uygulamalarda fiberler, mobil dişlerin stabilizasyonunu sağlar ve fonksiyonel kuvvetlerin dağılımını iyileştirir. Geçici ve daimi splintlerde farklı fiber yoğunlukları ve düzenlemeleri kullanılarak esneklik ve direnç dengesi ayarlanabilir (Rantanen ve ark., 2010).

Cerrahi uygulamalarda ise fiber takviyeli meshler, kemik greftlerinin stabilizasyonu ve yumuşak doku desteklenmesi amacıyla kullanılabilir (Pajarinen ve ark., 2019). Biyoyumlu fiberler, dokularla etkileşime girerek iyileşme sürecini destekler.

Protetik Uygulamalar

Fiber takviyeli kompozitler, geçici ve daimi protetik restorasyonların yapımında da kullanılmaktadır. Fiber takviyeli sabit protezler, geleneksel metal destekli protezlere göre daha iyi estetik ve biyoyumluluk sunar. Tam seramik veya zirkonya ile birleştirilmiş fiber takviyeli hibrit protezler, hem dayanım hem de estetik açıdan umut verici sonuçlar sunmaktadır (Vallittu, 2018). Ancak uzun dönem klinik performans konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Klinik Uygulama Protokolleri

Fiber takviyeli kompozitlerin başarılı bir şekilde uygulanması, titiz klinik protokollere uyulmasını gerektirir. İlk adım, uygun fiber tipinin ve formunun seçilmesidir. Klinik gereksinimlere göre prefabrike fiber postlar, fiber ağlar veya serbest fiberler seçilebilir (Garoushi ve ark., 2018).

Fiberlerin hazırlanması sürecinde yüzey modifikasyonu kritik öneme sahiptir. Cam fiberlerin silanizasyonu, fiber-matris ara yüzey bağlanmasını önemli ölçüde artırır (Lassila ve ark., 2004). Silanizasyon işlemi, fiberlerin yüzey enerjisini artırarak rezin penetrasyonunu iyileştirir ve kimyasal bağ oluşumunu sağlar. Fiberlerin kesilme ve şekillendirilme işlemleri sırasında oluşabilecek mikro-çatlakların önlenmesi için düşük hızlı ve sulu kesme teknikleri önerilmektedir (Garoushi ve ark., 2018; Vallittu, 2018).

Polimerizasyon protokolleri de fiber takviyeli kompozitlerin mekanik özelliklerini etkiler. Yeterli ve homojen polimerizasyon, fiber-matris bağlanmasını optimize eder ve iç stresleri minimize eder (Garoushi ve ark., 2018). Özellikle kalın restorasyonlarda kademeli polimerizasyon ve uygun ışık kaynağı seçimi önemlidir.

Fiber takviyeli kompozitlerin finisajı ve polisajı da dikkat gerektiren bir süreçtir. Aşırı ısı oluşumundan kaçınmak ve fiberlerin maruz kalmasını önlemek için düşük hızlarda ve uygun aletlerle çalışmak gerekir (Vallittu, 2018). Elmas aletler yerine özel kaplamalı finisaj diskleri ve puntalar, fiber yüzeyinin düzgün kalmasını sağlar (Vallittu, 2018).

Biyoyumluluk ve Uzun Dönem Performans

Fiber takviyeli dental materyallerin biyoyumluluğu, kullanılan fiber tipine, matris kompozisyonuna ve üretim süreçlerine bağlıdır. Cam fiberler genellikle iyi biyoyumluluk sergiler ve doku reaksiyonları minimal düzeydedir (Pajarinen ve ark., 2019; Vallittu, 2018). Polietilen fiberlerin biyolojik inertliği yüksektir ve

yumuşak doku uygulamalarında güvenle kullanılabilir (Pajarinen ve ark., 2019; Vallittu, 2018). Ancak bazı durumlarda fiberlerin yüzeyinden iyon salınımı veya degradasyon ürünleri biyolojik tepkilere neden olabilir (Pajarinen ve ark., 2019).

Uzun dönem klinik çalışmalar, fiber takviyeli kompozitlerin dental restorasyonlarda başarılı olduğunu göstermektedir. Özellikle fiber postlar ve SFRC'ler ile yapılan restorasyonların 5-10 yıllık takiplerde yüksek başarı oranları sergilediği bildirilmiştir (Cagidiaco ve ark., 2008; Bitter ve ark., 2009). Ancak bruksizm, yüksek okluzal kuvvetler ve yetersiz oral hijyen gibi faktörler, bu restorasyonların ömrünü kısaltabilir (Vallittu, 2018).

Fiber takviyeli kompozitlerin uzun dönem performansı, uygun klinik tekniklerin uygulanmasına ve hasta faktörlerine bağlıdır (Vallittu, 2018).

Gelecek Perspektifleri ve Yenilikler

Diş hekimliğinde kullanılan fiberler alanındaki araştırmalar, sürekli olarak yeni materyaller ve uygulama teknikleri geliştirilmesine odaklanmaktadır. **Nanoteknoloji**, fiber takviyeli kompozitlerin geliştirilmesinde önemli bir potansiyel sunmaktadır (Vallittu, 2018). Nanofiberler ve nanotüpler, geleneksel fiberlere göre daha yüksek mukavemet-hacim oranı ve gelişmiş ara yüzey özellikleri sergileyebilir.

Biyoaktif fiberler de gelecek vaat eden bir alandır. İyileşmeyi hızlandıran veya antimikrobiyal özellikler sergileyen fiberler, cerrahi ve periodontal uygulamalarda kullanılabilir (Pajarinen ve ark., 2019).

Dijital diş hekimliğindeki gelişmeler, fiber takviyeli kompozitlerin CAD/CAM ile işlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu teknoloji, karmaşık geometrilerin hassas bir şekilde üretilmesine ve klinik sürelerin kısaltılmasına yardımcı olur. 3D ve 4D baskı teknolojileri, hasta spesifik fiber yapıların üretiminde devrim yaratma potansiyeline sahiptir (Vallittu, 2018).

Akıllı fiberler veya sensör entegreli fiberler de gelecekteki olası gelişmeler arasındadır. Bu tür fiberler, restorasyonun durumunu izleyebilir veya ilaç salınımı yapabilir, böylece tedavi sonuçlarını iyileştirebilir. **Kendini onaran** (self-healing) fiber takviyeli kompozitler de araştırma aşamasındadır ve mikro-çatlakların otomatik tamirini hedeflemektedir (Vallittu, 2018).

Sonuç

Diş hekimliğinde kullanılan fiberler, modern restoratif ve protetik tedavilerin önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Bu materyaller, mekanik takviye, çatlak kontrolü ve estetik iyileştirme gibi çok yönlü avantajlar sunar. Cam fiberler, polietilen fiberler ve diğer fiber tipleri, farklı klinik gereksinimlere uygun çözümler sağlar.

Klinik başarı, uygun fiber seçimi, titiz hazırlık protokolleri ve doğru klinik tekniklerin uygulanmasına bağlıdır. Fiber takviyeli kompozitler, post sistemleri, periodontal splintler ve protetik uygulamalar gibi çeşitli alanlarda başarıyla kullanılmaktadır.

Gelecekte nanoteknoloji, biyoaktif materyaller ve dijital üretim tekniklerindeki gelişmeler, dental fiberlerin performansını ve uygulama alanlarını daha da genişletecektir. Sürdürülebilir ve çevre dostu malzemelerden üretilen fiberler de gelecek trendleri arasında yer almaktadır (Vallittu, 2018). Sürekli araştırma ve klinik çalışmalar, bu yenilikçi materyallerin potansiyelini tam olarak ortaya çıkarmak için önemli olmaya devam edecektir.

Kaynakça

- Bitter, K., ve ark. (2009). Randomized clinical trial comparing the effects of post placement on failure rate. *Journal of Endodontics*.
- Fokkinga, W.A., ve ark. (2004). In vitro fracture behavior of maxillary premolars. *Dental Materials*.
- Garoushi, S., ve ark. (2018). Short fiber-reinforced composite restorations. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*.
- Lassila, L.V., ve ark. (2004). The effect of fiber position and polymerization condition. *Dental Materials*.
- Mannocci, F., ve ark. (2001). Three-point bending test of fiber posts. *Journal of Endodontics*.
- Martins, M.D., ve ark. (2021). Is a fiber post better than a metal post? *Journal of Dentistry*.
- Pajarinen, J., ve ark. (2019). Biomimetic composite scaffolds. *Acta Biomaterialia*.
- Rantanen, M., ve ark. (2010). Fiber-reinforced composite fixed dental prostheses. *Dental Materials*.
- Vallittu, P.K. (2018). An overview of development and status of fiber-reinforced composites. *Japanese Dental Science Review*.
- Behr, M., ve ark. (2003). Fracture resistance of fiber-reinforced composite restorations. *Dental Materials*.
- Cagidiaco, M.C., ve ark. (2008). Clinical studies of fiber posts. *International Journal of Prosthodontics*.
- Dyer, S.R., ve ark. (2004). Effect of fiber position and orientation on fracture load. *Journal of Prosthetic Dentistry*.
- Freilich, M.A., ve ark. (2002). Fiber-reinforced composites in clinical dentistry. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*.
- Goldberg, A.J., ve ark. (1994). Flexural properties of fiber-reinforced composites. *Dental Materials*.
- Kumbuloglu, O., ve ark. (2011). Clinical performance of fiber-reinforced composite restorations. *International Journal of Prosthodontics*.
- Lastumäki, T.M., ve ark. (2002). The bond strength of light-curing composite resin. *Journal of Dentistry*.
- Le Bell, A.M., ve ark. (2003). SEM study of fiber-reinforced composites. *Dental Materials*.
- Miettinen, V., ve ark. (1999). Fatigue resistance of fiber-reinforced composite restorations. *Acta Odontologica Scandinavica*.

- Nakamura, T., ve ark. (2010). Current status of fiber-reinforced composite restorations. *Dental Materials Journal*.
- Özcan, M., ve ark. (2011). Bond strength of fiber-reinforced composite restorations. *Dental Materials*.
- Pekkan, G., ve ark. (2012). Clinical evaluation of fiber-reinforced composite restorations. *Operative Dentistry*.
- Plotino, G., ve ark. (2007). Flexural properties of endodontic posts. *Dental Materials*.
- Qualtrough, A.J., ve ark. (2003). Aesthetic post systems. *British Dental Journal*.
- Rosentritt, M., ve ark. (2008). Fracture resistance of fiber-reinforced composite restorations. *Dental Materials*.
- Sarkis, E., ve ark. (2012). Clinical evaluation of fiber-reinforced composite restorations. *Journal of Prosthetic Dentistry*.
- Shinya, A., ve ark. (2011). Fiber-reinforced composite restorations. *Japanese Dental Science Review*.
- Tezvergil, A., ve ark. (2003). The effect of fiber orientation on fatigue resistance. *Dental Materials*.
- Turker, S.B., ve ark. (2006). Clinical evaluation of fiber-reinforced composite restorations. *Operative Dentistry*.
- Uctasli, S., ve ark. (2005). Fracture resistance of fiber-reinforced composite restorations. *Journal of Prosthetic Dentistry*.
- Varvara, G., ve ark. (2007). In vitro evaluation of fracture resistance of fiber-reinforced composite restorations. *Dental Materials*.
- Waltimo, T., ve ark. (1995). Fiber-reinforced composite restorations. *Acta Odontologica Scandinavica*.
- Xu, H.H., ve ark. (2003). Development of high-toughness resin composites. *Dental Materials*.
- Yamanel, K., ve ark. (2009). Effects of different fiber reinforcements on fracture resistance. *Dental Materials Journal*.
- Zhang, M., ve ark. (2010). Development of dental resin composites. *Dental Materials*.
- Zorba, Y.O., ve ark. (2010). Effect of fiber reinforcement on fracture resistance. *Journal of Prosthetic Dentistry*.



BÖLÜM 15

Otolog Trombosit Konsantreleri ve Oral Cerrahide Kullanımları

Merve Yalçın¹ & Vildan Bostancı²

Otolog trombosit konsantreleri, sahip oldukları güçlü anjiyojenik uyarım kapasiteleri ve doku rejenerasyonunu destekleyici özellikleri nedeniyle rejeneratif tıp ve diş hekimliğinde giderek artan bir ilgi görmektedir. (Calciolari et al., 2024). Özellikle ağız, çene ve yüz cerrahisinde; kemik defektlerinin onarımı, yumuşak doku iyileşmesinin hızlandırılması ve cerrahi başarı oranlarının artırılması amacıyla bu biyolojik ajanların kullanımı yaygınlaşmıştır. Günümüzde biyolojik temelli tedavi yaklaşımlarına olan yönelimin artması, yara iyileşmesini optimize eden ve cerrahi sonrası komplikasyonları azaltan materyallerin önemini daha da belirgin hale getirmiştir.

Trombosit açısından zengin preparatlar yalnızca yara bölgesini örtücü bir bariyer görevi görmekle kalmaz, aynı zamanda doğal biyoaktif moleküller için etkili bir taşıyıcı ve dağıtım sistemi olarak da işlev görür (Bartold & Ivanovski, 2024). Otojen trombosit konsantreleri; dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) başta olmak üzere birçok otojen büyüme faktörünü salabilme kapasitesine sahiptir (Farshidfar et al., 2025). Bu büyüme faktörleri hücrel proliferasyonu destekleyerek, anjiyogenezi uyararak ve ekstrasellüler matriks oluşumunu düzenleyerek rejeneratif süreçlerde kritik rol üstlenir.

Birinci nesil otojen trombosit konsantreleri 1990 ların sonlarında belgelenecek trombosit açısından zengin plazma (PRP) olarak adlandırılmıştır (Marx et al., 1998). PRP hazırlanmasına yönelik farklı protokoller bildirilmiş olmakla birlikte, bu yöntemler genellikle iki aşamalı bir santrifüj sürecini içermektedir. Süreçte antikoagülan ve ardından aktivatör kullanılması, doğal iyileşme mekanizmalarını etkileyebilmekte ve biyoaktif moleküllerin salınımını sınırlayabilmektedir (Calciolari et al., 2024). Bununla birlikte, PRP kullanımına ilişkin yasal ve düzenleyici gereklilikler heterojen olup ülkelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin, birçok Avrupa ülkesi PRP'yi "standartlaştırılmamış tıbbi ürün" olarak sınıflandırmakta ve bu nedenle iyi üretim uygulamaları (GMP) standartlarının uygulanmasını zorunlu kılmaktadır (Chemali et al., 2021). PRP'nin hazırlanmasındaki teknik zorluklar, standardizasyon sorunları ve kullanılan sığır

¹ Uzm. Dt., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0006-1995-7736

² Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-4460-301X

trombininin potansiyel kontaminasyon riski, ikinci nesil trombosit konsantrelerinin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Bu doğrultuda Choukroun ve çalışma arkadaşları, 21. yüzyılın başlarında ağız ve çene cerrahisine yönelik olarak trombosit ve lökosit zengin fibrin (L-PRF) tekniğini tanımlamıştır (Choukroun, 2000). Bu yöntemde PRP'den farklı olarak herhangi bir antikoagülan ya da katkı maddesi kullanılmaksızın yalnızca kanın santrifüj edilmesiyle PRF elde edilmektedir. Böylece fizyolojik bir iyileşme ortamı sağlanmakta ve biyolojik etkinliğin korunması hedeflenmektedir.

PRF protokolü görece basit ve klinik olarak uygulanabilir niteliktedir. Hastadan yaklaşık 10 cc otolog kan alınmakta ve standart PRF elde edilmesi amacıyla 2700 rpm'de 12 dakika santrifüj edilmektedir. Bu işlem sonucunda trombositler, lökositler, dönüştürücü büyüme faktörü-beta1 (TGF- β 1), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), interlökin (IL)-1 β , IL-4 ve IL-6 gibi temel hücreler açısından zengin, kompleks bir fibrin iskeleti oluşmaktadır. Söz konusu faktörlerin tamamı rejenerasyon ve yara iyileşmesi süreçlerinde önemli roller üstlenmektedir (Dohan et al., 2006; Stefanescu et al., 2024). Ayrıca pıhtılaşma kaskadının son aşamalarında meydana gelen fibrin, trombosit kaynaklı sitokinlerle birleşerek fibrin ağının doku büyüme faktörleri için bir rezervuar görevi gördüğü biyoyumlu bir matriks oluşturur (Kang et al., 2011). Bu biyolojik yapı, osteoblastlar, endotel hücreleri, kondrositler ve fibroblastlar gibi birçok hücre tipinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını doğrudan desteklemektedir (He et al., 2009).

Lifli mimarisi sayesinde PRF, hücre göçünü destekleyen üç boyutlu bir fibrin ağı içerisinde yüksek miktarda sitokin ve büyüme faktörünü tutabilmektedir. Dokuda PRF, PRP'ye kıyasla daha yavaş rezorbe olmakta ve doğal bir kan pıhtısına benzer şekilde kademeli olarak yeniden şekillenen solid bir fibrin matriksi oluşturmaktadır. Bu süreçte trombositler ve sitokinler etkin biçimde tutulmakta ve zaman içerisinde kontrollü olarak salınmaktadır (Kobayashi et al., 2016). PRF iskeletinin büyüme faktörleri ve sitokinlerin yaklaşık 10 gün boyunca sürekli ve yavaş salınımına olanak tanıdığı; buna karşın PRP'nin büyüme faktörlerinin büyük bölümünü ilk gün içerisinde saldırdığı gösterilmiştir (Kobayashi et al., 2016). Bu nedenle PRF iskelelerine yakın konumlanan hücreler, büyüme döngülerinin tamamı boyunca fibrin ve büyüme faktörlerince zengin bir mikroçevrede yer almaktadır (Tsay et al., 2005).

Santrifüj işlemi sırasında lökosit ve trombositlerin büyüme faktörü (GF) kaynaklarını koruyabilmesi için uygulanan dönme kuvvetinin azaltılması gerekmektedir. Güncel kanıtlar, yüksek relatif santrifüj kuvvetinin (RCF) yalnızca hücre sayısını azaltmakla kalmayıp aynı zamanda büyüme faktörlerinin salınım kapasitesini de olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermektedir (Choukroun & Ghanaati, 2017). Son yıllarda, santrifüj süresi ve g-kuvvetinde

yapılan güncellemelerle orijinal L-PRF protokolünde çeşitli modifikasyonlar gerçekleştirilmiş ve bu doğrultuda dönüş hızının azaltılıp santrifüj süresinin artırılmasına dayanan gelişmiş trombositten zengin fibrin (A-PRF) tanımlanmıştır. A-PRF üretim yöntemi ilk olarak 2014 yılında Ghanaati ve ark. ile Choukroun tarafından tanıtılmış, daha sonra Kobayashi tarafından A-PRF+ formu geliştirilmiştir (Ghanaati et al., 2014; Kobayashi et al., 2016). A-PRF Santrifüj kuvveti 1500 rpm' e düşürülerek 14 dakika boyunca cam tabanlı vakum tüpleri kullanılarak elde edilmektedir. santrifüj hızının azaltılmasının, hücre kaybını sınırladığı ve PRF ürünüdeki lökosit sayısını artırdığı öne sürülmüştür. Fujioka-Kobayashi ve arkadaşları ise santrifüj hızını 1300 rpm'ye ve süreyi 8 dakikaya indirerek A-PRF'nin daha da geliştirilmiş bir versiyonu olan A-PRF+'ı önermiştir. A-PRF+'ın, matriks içerisinde daha fazla lökositin hapsolmesine bağlı olarak A-PRF ve L-PRF'ye kıyasla daha yüksek düzeyde büyüme faktörü salınımı sağladığı; ayrıca fibroblast göçü ve proliferasyonunu belirgin şekilde artırdığı bildirilmiştir (Fujioka-Kobayashi et al., 2017).

Tunali ve arkadaşları, titanyumun cam tüplerde bulunan silika aktivatörlere kıyasla trombositleri daha etkili şekilde aktive edebileceği hipotezinden hareketle, titanyum tüplerde 2800 rpm'de 12 dakika santrifüj uygulanarak elde edilen T-PRF yöntemini tanımlamışlardır (Tunali et al., 2014). T-PRF, klasik L-PRF'ye benzer biçimde trombosit ve lökosit açısından zengin bir fibrin yapısı sunmaktadır. Antikoagülan kullanılmaması, kan örneğindeki trombositlerin titanyum tüp yüzeyi ile temas ettikten kısa süre sonra aktive olarak pıhtılaşma kaskadını başlatmasına olanak tanır. Bu süreçte fibrinojen başlangıçta tüpün üst kısmında yoğunlaşmakta, dolaşımdaki trombin aracılığıyla fibrine dönüşmekte ve tüpün orta bölümünde, altta eritrositler ve üstte hücresiz plazma arasında bir fibrin pıhtısı oluşmaktadır (Dohan et al., 2006). T-PRF'nin herhangi bir komplikasyona yol açmadan 30 günden daha uzun süre dokuda kalabildiği; uzun rezorpsiyon süresi ve yüksek büyüme faktörü içeriği sayesinde yumuşak doku onarımını desteklediği bildirilmiştir (Choukroun & Ghanaati, 2017). Ayrıca titanyum; korozyona dirençli yapısı, yüksek biyouyumluluğu ve osseointegrasyon kapasitesi nedeniyle total eklem protezleri, dental implantlar, fiksasyon cihazları, yapay kalp kapakları ve omurga füzyon sistemleri gibi birçok tıbbi uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır (Eriksson et al., 1988) .

Enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (i-PRF) ise 2014 yılında santrifüj protokolleri ve tüp teknolojisinde yapılan modifikasyonlar sonucunda geliştirilen, sıvı formda elde edilen bir trombosit konsantresidir (Niemczyk, Janik, et al., 2024). Cam içermeyen plastik tüplerde daha düşük hız ve daha kısa santrifüj süreleriyle hazırlanan bu ürün yaklaşık 15 dakika boyunca sıvı formunu korumakta, ardından 10–14 gün boyunca büyüme faktörlerini kademeli olarak salan fibrin açısından zengin bir pıhtıya dönüşmektedir (Niemczyk, et al., 2024). . i-PRF'nin PDGF, TGF- β ve IGF-I gibi çeşitli büyüme faktörlerini sürekli salabilmesi, tip I kollajen ve dönüştürücü büyüme faktörü mRNA'sı gibi temel

proteinlerin ekspresyonunu uyararak hücre göçünü desteklemektedir (Gollapudi et al., 2022; Varshney et al., 2019). Ekstraselüler bir glikoprotein olan fibronektin, i-PRF'nin başlıca bileşenlerinden biridir ve yüksek moleküler ağırlığı sayesinde kök yüzeylerine uygulandığında hücresel proliferasyonu artırabileceği bildirilmiştir (Gollapudi et al., 2022).

Konsantre büyüme faktörleri (CGF) ise 2006 yılında Sacco tarafından tanımlanmış olup, PRP ve PRF'nin ardından geliştirilen üçüncü nesil trombosit konsantresi olarak kabul edilmektedir (Ding et al., 2023). CGF, PRF'ye benzer şekilde kan örneklerinin özel bir santrifüj cihazında işlenmesiyle elde edilmekte ve otolog trombosit konsantreleri arasında daha yeni bir yaklaşımı temsil etmektedir (Rodella et al., 2011). Santrifüj hızının aşamalı olarak değiştirilmesi (30 sn hızlanma, 2 dk 2700 rpm, 4 dk 2400 rpm, 4 dk 2700 rpm, 3 dk 3000 rpm ve 36 sn yavaşlama) sayesinde PRF'ye kıyasla daha büyük, daha yoğun ve büyüme faktörleri açısından daha zengin bir fibrin matrisi izole edilebilmektedir (Chen et al., 2023).

Tablo 1: PRF Türleri

Konsantre	Nesil	Hazırlanma Protokolü	Tüp tipi
PRP	1.Nesil	Çift santrifüj. CaCl ₂ ve sığır trombini gerekir.	Cam
L-PRF	2. Nesil	Tek santrifüj Katkı maddesi yok. 2700 rpm 12 dakika	Cam
A-PRF	2.Nesil (geliştirilmiş)	Daha düşük hız, daha uzun süre 1500 rpm 14 dakika	Cam
A-PRF+	2. Nesil (geliştirilmiş)	Çok düşük hızda santrifüj 1300 rpm 8 dakika	Cam
T-PRF	2. Nesil modifikasyon	2700 rpm 12 dakika	Titanyum
i-PRF	2. Nesil modifikasyon	Çok düşük hız ve kısa süre santrifüj 700 rpm 3 dakika	Plastik
CGF	3. Nesil	Değişken hızda santrifüj : 30 s hızlanma, 2 dk 2700 rpm, 4 dk 2400 rpm, 4 dk 2700 rpm,	Cam

		3 dk 3000 rpm ve 36 sn yavaşlama ve durdurma	
--	--	--	--

OTOLOG TROMBOSİT KONSANTRELERİNİN ORAL CERRAHİDE KULLANIM ALANLARI

Geçmişten günümüze alveolar sırt korunması, çekim sonrası komplikasyonların yönetimi, sinüs lift, temporomandibular eklem tedavileri, mukogingival ve estetik periodontal cerrahiler yönlendirilmiş doku cerrahisi, periodontal flep cerrahileri, endo-perio lezyonların tedavisi, gingival ogmentasyon gibi birçok cerrahi işlemde kullanılan trombosit konsantreleri özellikle rejeneratif cerrahi prosedürlerde dikkat çekmektedir.

Rosello Camps ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada PRP' nin periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde klinik ve radyografik sonuçlar üzerinde faydalı etkiler sağlayabileceği belirtilmiştir (Roselló-Camps et al., 2015). Miron ve arkadaşları PRF kullanımının sadece açık flep debridmanına kıyasla sınıf 2 furkasyon defektlerinde klinik sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiğini bildirmişlerdir (Miron et al., 2025). Liu ve arkadaşları diş çekiminden sonra erken dönem diş eti rejenerasyonunda gelişmiş PRF'nin (A-PRF) etkilerini araştırdıkları çalışmada A-PRF, VEGF ekspresyonunun indüklenmesi yoluyla diş etinde anjiyogenez üzerinde olumlu bir etki gösterdiğini, bu nedenle, A-PRF diş eti dokusu rejenerasyonu için faydalı olabileceğini savunmuştur (Liu et al., 2022). Alan ve arkadaşları 2023 yılında ince periodontal fenotipe sahip bireylerde enjekte edilebilir trombosit açısından zengin fibrinin (i-PRF) diş eti kalınlığı ve diş eti çekilmesi üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmada i-PRF ile tedavi edilen alanların %92,5'inde diş eti kalınlığında artış sağlandığını bildirmişlerdir (Alan et al., 2023). 2025 yılında yapılan sistematik inceleme çalışmasında maksiller sinüs lift işlemlerinde L-PRF'nin daha elverişli bir kemik ortamını teşvik etmede ve osseointegrasyon için gereken süreyi kısaltmada önemli faydalar sağladığı gösterilmiştir (Shinohara et al., 2025). Amaral Vallado ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada otojen ve ksenojen greftlerin ve i-PRF'nin karışımıyla uygulanan yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, maksiller ve mandibular bölgelerde dikey ve yatay kemik ogmentasyonu için etkili bulunmuş ve gelecekte implant yerleştirilmesi için yeterli kemik kazanımı sağladığı bildirilmiştir (Amaral Valladão et al., 2020)

Sonuç olarak otolog trombosit konsantreleri, biyolojik olarak aktif içerikleri ve kolay uygulanabilirlikleri sayesinde oral ve maksillofasial cerrahide giderek daha fazla tercih edilen yardımcı tedavi seçenekleri haline gelmiştir. Farklı PRF türevlerinin geliştirilmesi, rejeneratif yaklaşımların etkinliğini artırırken klinisyenlere endikasyona göre materyal seçme esnekliği sunmaktadır. Ancak protokollerdeki değişkenlik nedeniyle standardizasyon ihtiyacı devam etmekte olup, gelecekteki çalışmaların bu ürünlerin klinik etkinliğini daha güçlü kanıtlarla

desteklemesi beklenmektedir. Bununla birlikte otolog trombosit konsantrelerinin klinik etkinliği üzerinde sistemik hastalıkların ve farmakolojik ajanların olası etkileri halen netlik kazanmamıştır. Bu değişkenlerin PRF türevlerinin biyolojik özelliklerini nasıl modüle ettiğinin anlaşılması, hasta bazlı tedavi planlamasında daha öngörülebilir sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayabilir.

REFERANSLAR

- Alan, R., Ercan, E., Firatli, Y., Firatli, E., & Tunali, M. (2023). Innovative i-PRF semisurgical method for gingival augmentation and root coverage in thin periodontal phenotypes: a preliminary study. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 54(9), 734–743.
<https://doi.org/10.3290/j.qi.b4328831>
- Amaral Valladão, C. A., Freitas Monteiro, M., & Joly, J. C. (2020). Guided bone regeneration in staged vertical and horizontal bone augmentation using platelet-rich fibrin associated with bone grafts: a retrospective clinical study. *International Journal of Implant Dentistry*, 6(1).
<https://doi.org/10.1186/s40729-020-00266-y>
- Bartold, M., & Ivanovski, S. (2024). Biological processes and factors involved in soft and hard tissue healing. *Periodontology 2000*, 97(1), 16.
<https://doi.org/10.1111/prd.12546>
- Calciolari, E., Dourou, M., Akcali, A., & Donos, N. (2024). Differences between first- and second-generation autologous platelet concentrates. *Periodontology 2000*, 97(1), 52. <https://doi.org/10.1111/prd.12550>
- Chemali, M., Laurent, A., Scaletta, C., Waselle, L., Simon, J. P., Michetti, M., Brunet, J. F., Flahaut, M., Hirt-Burri, N., Raffoul, W., Applegate, L. A., De Buys Roessingh, A. S., & Abdel-Sayed, P. (2021). Burn Center Organization and Cellular Therapy Integration: Managing Risks and Costs. *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association*, 42(5), 911. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irab080>
- Chen, L., Cheng, J., Cai, Y., Zhang, J., Yin, X., & Luan, Q. (2023). Efficacy of concentrated growth factor (CGF) in the surgical treatment of oral diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 23(1), 712.
<https://doi.org/10.1186/s12903-023-03357-5>
- Choukroun, J., A. F. , S. C. , & V. A. (2000). PRF: an opportunity in peri-implantology. . *Implantodontie*, 42, 55–62.
- Choukroun, J., & Ghanaati, S. (2017). Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 44(1), 87. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0767-9>
- Ding, H., Fu, Q., Liu, B., Xv, X., Zhou, G., Zheng, C., Chen, Z., & Chen, M. (2023). Concentrated Growth Factor (CGF): The Newest Platelet Concentrate and Its Application in Nasal Hyaluronic Acid Injection Complications. *Aesthetic Plastic Surgery* 2023 47:5, 47(5), 1785–1793.
<https://doi.org/10.1007/s00266-023-03289-z>

- Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, *101*(3), e45–e50. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.009>
- Eriksson, A. S., Bjursten, L. M., Ericson, L. E., & Thomsen, P. (1988). Hollow implants in soft tissues allowing quantitative studies of cells and fluid at the implant interface. *Biomaterials*, *9*(1). [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(88\)90076-2](https://doi.org/10.1016/0142-9612(88)90076-2)
- Farshidfar, N., Amiri, M. A., E. Estrin, N., Ahmad, P., Sculean, A., Zhang, Y., & Miron, R. J. (2025). Platelet-rich plasma (PRP) versus injectable platelet-rich fibrin (i-PRF): A systematic review across all fields of medicine. *Periodontology 2000*, *00*, 1–31. <https://doi.org/10.1111/prd.12626>
- Fujioka-Kobayashi, M., Miron, R. J., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y., & Choukroun, J. (2017). Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *Journal of Periodontology*, *88*(1), 112–121. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160443>
- Ghanaati, S., Booms, P., Orłowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., Les, C., Sader, R., Kirkpatrick, C. J., & Choukroun, J. (2014). Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *The Journal of Oral Implantology*, *40*(6), 679–689. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00138>
- Gollapudi, M., Bajaj, P., & Oza, R. R. (2022). Injectable Platelet-Rich Fibrin - A Revolution in Periodontal Regeneration. *Cureus*, *14*(8), e28647. <https://doi.org/10.7759/cureus.28647>
- He, L., Lin, Y., Hu, X., Zhang, Y., & Wu, H. (2009). A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, *108*(5), 707–713. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.06.044>
- Kang, Y. H., Jeon, S. H., Park, J. Y., Chung, J. H., Choung, Y. H., Choung, H. W., Kim, E. S., & Choung, P. H. (2011). Platelet-rich fibrin is a bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Engineering - Part A*, *17*(3–4), 349–359. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2010.0327>
- Kobayashi, E., Flückiger, L., Fujioka-Kobayashi, M., Sawada, K., Sculean, A., Schaller, B., & Miron, R. J. (2016). Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical Oral Investigations 2016* *20*:9, *20*(9), 2353–2360. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1719-1>

- Liu, Y. H., To, M., Okudera, T., Wada-Takahashi, S., Takahashi, S. S., Su, C. yao, & Matsuo, M. (2022). Advanced platelet-rich fibrin (A-PRF) has an impact on the initial healing of gingival regeneration after tooth extraction. *Journal of Oral Biosciences*, *64*(1), 141–147.
<https://doi.org/10.1016/j.job.2021.11.001>
- Marx, R. E., Carlson, E. R., Eichstaedt, R. M., Schimmele, S. R., Strauss, J. E., & Georgeff, K. R. (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *85*(6), 638–646.
[https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90029-4](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90029-4)
- Miron, R. J., Moraschini, V., Estrin, N. E., Shibli, J. A., Cosgarea, R., Jepsen, K., Jervøe-Storm, P. M., Sculean, A., & Jepsen, S. (2025). Periodontal regeneration using platelet-rich fibrin. Furcation defects: A systematic review with meta-analysis. *Periodontology 2000*, *97*(1), 191–214.
<https://doi.org/10.1111/prd.12583>
- Niemczyk, W., Janik, K., Żurek, J., Skaba, D., & Wiench, R. (2024). Platelet-Rich Plasma (PRP) and Injectable Platelet-Rich Fibrin (i-PRF) in the Non-Surgical Treatment of Periodontitis—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(12), 6319.
<https://doi.org/10.3390/ijms25126319>
- Niemczyk, W., Niemczyk, S., Odrzywolska, O., Doroz, P., Hochuł, D., & Zawadzka, K. (2024). Application of i-PRF in dentistry. *Wiadomości Lekarskie*, *77*(11), 2348–2352. <https://doi.org/10.36740/WLek/195552>
- Rodella, L. F., Favero, G., Boninsegna, R., Buffoli, B., Labanca, M., Scari, G., Sacco, L., Batani, T., & Rezzani, R. (2011). Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microscopy Research and Technique*, *74*(8), 772–777.
<https://doi.org/10.1002/jemt.20968>
- Roselló-Camps, À., Monje, A., Lin, G. H., Khoshkam, V., Chávez-Gatty, M., Wang, H. L., Gargallo-Albiol, J., & Hernandez-Alfaro, F. (2015). Platelet-rich plasma for periodontal regeneration in the treatment of intrabony defects: a meta-analysis on prospective clinical trials. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *120*(5), 562–574.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.06.035>
- Shinohara, É. H., de Santana, I. H. G., Viana, M. R. M., de Almeida, E. J. R., Ferreira, A. J., Júnior, J. M. P., de Brito Andrade, A. F., Horikawa, F. K., & Ribeiro, E. D. (2025). Efficacy of Platelet and Leukocyte Rich Fibrin (L-PRF) in the healing process and bone repair in maxillary sinus lift surgeries: a systematic review. *Cell and Tissue Banking*, *26*(3).
<https://doi.org/10.1007/s10561-025-10187-y>

- Stefanescu, A., Cocoş, D. I., Topor, G., Lupu, F. C., Forna-Agop, D., & Earar, K. (2024). Assessing the Effectiveness of A-PRF+ for Treating Periodontal Defects: A Prospective Interventional Pilot Study Involving Smokers. *Medicina*, 60(11), 1897. <https://doi.org/10.3390/medicina60111897>
- Tsay, R. C., Vo, J., Burke, A., Eisig, S. B., Lu, H. H., & Landesberg, R. (2005). Differential growth factor retention by platelet-rich plasma composites. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63(4), 521–528. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2004.09.012>
- Tunali, M., Özdemir, H., Küçükodaci, Z., Akman, S., Yaprak, E., Toker, H., & Firatli, E. (2014). A Novel Platelet Concentrate: Titanium-Prepared Platelet-Rich Fibrin. *BioMed Research International*, 2014, 209548. <https://doi.org/10.1155/2014/209548>
- Varshney, S., Dwivedi, A., & Pandey, V. (2019). Antimicrobial effects of various platelet rich concentrates-vibes from in-vitro studies-a systematic review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 9(4), 299. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2019.06.013>



BÖLÜM 16

Ultra İşlenmiş Gıdaların Mikrobiyota Üzerine Etkisi

Ümmehan Gültekin¹ & Ebru Bayrak²

1. GİRİŞ

Gıda işleme; gıdaların lezzetini, tüketimini, güvenliğini artırmak gibi çeşitli amaçlarla yapılan fiziksel ve kimyasal uygulamaların tümünü ifade eder (Martínez González & Martín-Calvo, 2019; Sadler et al., 2021). Bu işlemler, gıdaların dayanıklılığını ve raf ömrünü uzatma, fiziksel ve dokusal özelliklerini geliştirme, kalitesini artırma veya mikrobiyal gelişimi engelleme gibi pek çok amaca hizmet etmektedir (Decker & Forde, 2022).

Dünyanın farklı bölgelerinden araştırmacılar, gıdaları işlenme seviyeleri ve özelliklerine göre sınıflandırma çabası içinde olmuşlardır (Yılmaz, 2023). Gıdaların işlenme derecelerine göre ilk sınıflandırma 2007 yılında Meksika’da yapılmış ve bu süreç boyunca çeşitli sistemler geliştirilmiştir (Sadler et al., 2021). Bu sınıflandırma sistemlerinden biri olan NOVA, São Paulo Üniversitesi’ndeki bir grup Brezilyalı araştırmacı tarafından 2009 yılında geliştirilmiştir. NOVA sınıflandırma sistemi, gıda işlemenin insan sağlığı üzerindeki etkilerini değerlendirebilmek amacıyla oluşturulmuş; işlem türlerini, kullanım amaçlarını ve etkilerini açıkça ayırt eden, kapsamlı ve net tanımlarla desteklemiştir (Monteiro et al., 2016; Monteiro et al., 2018). NOVA gıda sınıflandırma sistemine göre gıdalar; işlenmemiş veya minimal işlenmiş gıdalar, işlenmiş mutfak malzemeleri, işlenmiş gıdalar ve ultra işlenmiş gıdalar olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır (Sadler et al., 2021).

Mikrobiyota insan vücudunda bulunan çeşitli mikroorganizmaların (bakteriler, arkeler, mantarlar ve virüsler) oluşturduğu kompleks mikrobiyal topluluk olarak tanımlanmaktadır (Marchesi & Ravel, 2015). Özellikle bağırsak mikrobiyotası, karmaşık ve dinamik bir yapıya sahiptir ve insan sağlığı üzerinde önemli etkilere sahiptir (Thursby & Juge, 2017). Bağırsak mikrobiyotasında birçok farklı bakteri grubu bulunur; en önemlileri *Firmicutes* ve *Bacteroidetes*'tir (Özdemir ve Demirel, 2017). Mikrobiyotanın oluşumu ve gelişimi, gebelik yaşı, doğum şekli, beslenme türü ve çevresel koşullar gibi birçok faktöre bağlı olarak bireyler arasında farklılık göstermektedir (Ferretti et al., 2018; Wang et al., 2020). Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ve fonksiyonu, çeşitli çevresel ve bireysel faktörlerden etkilenebilmektedir (Ersoy ve Ersoy, 2018). Bağırsak

¹ Dyt., Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0009-0004-6545-6567

² Dr. Öğr. Üyesi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0000-0001-7279-3255

mikrobiyotası, konakçının normal fizyolojik süreçlerinde kritik bir rol üstlenmektedir (Gomaa, 2020). Metabolizma, bağırsak mukozasının yapısal bütünlüğü, immün sistemin düzenlenmesi ve patojenlere karşı koruma gibi işlevlerde bağırsak mikrobiyotası önemli görevler yapmaktadır (Jandhyala et al., 2015).

2. ULTRA İŞLENMİŞ GIDALAR

Doğrudan insan tüketimine sunulmayan canlı hayvanlar, yemler, hasat edilmemiş bitkiler, tedavi amaçlı kullanılan tıbbî ürünler, kozmetikler, tütün ve tütün mamulleri, narkotik veya psikotropik maddeler ile kalıntı ve bulaşanlar hariç olmak üzere, insanlar tarafından yenilmesi, içilmesi ya da bu amaçla tüketilmesi beklenen işlenmiş, kısmen işlenmiş veya işlenmemiş her türlü madde ve ürüne gıda denilmektedir. Bu kapsamda içecekler, sakız ile gıdanın üretimi, hazırlanması veya işlenmesi sırasında kullanılan su ve diğer maddeler de gıda tanımı içerisinde değerlendirilmektedir (Türkiye Cumhuriyeti Resmî Gazete [RG], 2010).

Gıda işleme yöntemleri tarih öncesi çağlarda başlayıp günümüze kadar pek çok aşamadan geçerek güncel halini almıştır (Aguilera, 2018). Gıda işleme tekniklerinin tarihsel değişimi, üç aşamaya ayrılır. İlk aşamada (sanayi devrimi öncesi gıda işleme), avcı-toplayıcılıktan pastoral-göçebe, köylü-tarımsal yaşam şekillerine geçerek kasaba ve şehirlerin büyümesiyle beraber insanlar yiyeceklerin büyük bir kısmını çevredeki kırsal alanlardan sağlamışlardır. Bu aşamada yiyeceklerin çoğu tazeydi ancak taze tüketilemeyen besinler kurutma, tuzlama, tütsüleme gibi farklı tekniklerle muhafaza edilmiştir (Jacob, 2007).

Gıda işlemenin ikinci aşaması, Sanayi Devrimi'nin etkisiyle beraber 1800'lerin başlarında, ilk olarak Avrupa ve ABD'de başlamış, ardından diğer bölge ve ülkelere yayılmıştır (Özdemir, 2020). Sanayi Devrimi ile ekmek, süt ürünleri, et ürünleri, şurup ve bebek maması gibi birçok temel gıdanın endüstriyel olarak üretiminde verimliliği artıran makine destekli üretim teknikleri gelişmiştir. Bu dönemde, özellikle kömür ve buhar gücüyle çalışan ağır makineler icat edilmiş ve zamanla daha işlevsel hâle getirilerek üretim süreçlerine entegre edilmiştir (Brock, 2002). Makro ve mikro besin öğelerinin spesifik özellikleri keşfedilmiştir ve 'Gıda Kimyası' ismiyle bir bilim dalı oluşturulmuştur. Buharlı gemiler ve trenler, kıtalararası taşımacılıkta köklü bir dönüşüm gerçekleştirerek ticaret engellerinin ortadan kalkmasına olanak sağlamıştır (Zucker & Giedion, 1949).

Gıda işlemenin üçüncü aşaması 20. yüzyılda başlamış olup, bu süreç birçok ülkede gıda sistemlerini, tedarik zincirlerini ve beslenme alışkanlıklarını köklü biçimde dönüştüren bir devrim niteliği taşımaktadır (Swinburn et al., 2011). Bu süreçte, gıda ve içecek üretimi, dağıtımı, perakendeciliği, hızlı servis restoranları ve ilişkili sektörlerde faaliyet gösteren çok sayıda küçük ve büyük ölçekli uluslararası firma, küresel ölçekte etkili dev şirketlere dönüşmüştür. Küreselleşen

gıda sistemi, günümüzde birçok ülkede gıda arzını büyük ölçüde belirlemekte olup, hazır ya da paketlenmiş “hızlı ve pratik” gıda ürünlerinin toplam gıda tüketimindeki oranı kayda değer biçimde artış göstermiştir (Palacioğlu, 2022).

Gıdaların işlenme derecelerine göre ilk sınıflandırma 2007 yılında Meksika’da yapılmış ve bu süreç boyunca çeşitli sistemler geliştirilmiştir (Sadler et al., 2021). Bu sınıflandırma sistemleri şunlardır:

a) NIPH: 2007 yılında Meksika’ da Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsü (NIPH) araştırmacıları tarafından geliştirilen bu sınıflandırma sistemi, 'sanayileşmiş ve yerel gıda ürünleri' ile 'modern ve geleneksel gıda ve ürünleri' arasında bir ayırım yaparak gıdaları üç ana kategoriye ayırmaktadır. Bu sınıflandırmada çoğu gıda ve ürün türü yer alır ancak diğer ülkelerde yaygın olan bazı gıda türlerinin dahil edilmemesi nedeniyle kapsamlı olarak kabul edilmemiştir (Pérez Izquierdo et al., 2012).

b) IARCEPIC: 2009 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) araştırmacıları tarafından, Avrupa Kanser ve Beslenme İleriye Dönük Araştırması (EPIC) kapsamında geliştirilen bu sınıflandırma sistemi, gıdaların işlenme seviyesine göre gruplandırılmasına dayanmaktadır. Sistem, üç ana grup ve bunlara bağlı alt kategoriler şeklinde yapılandırılmıştır (Gibney, 2019).

c) IFIC: 2010 yılında ABD’ de Uluslararası Gıda Bilgi Konseyi (IFIC) tarafından geliştirilen bu gıda sınıflandırma sistemi, endüstriyel gıda işlemesine odaklanmasına rağmen, endüstriyel yöntemlerle geleneksel, el emeğine dayalı işleme ve hazırlama yöntemleri arasında net bir ayırım yapmamaktadır. Ayrıca, bilgi eksiklikleri ve bazı gıda kategorilerinin tanımlanmasında gösterilen tutarsız dikkat nedeniyle sistem, yeterince açık ve anlaşılır bulunmamıştır (Moubarac, Monteiro, Parra & Cannon, 2014).

d) IFPRI: Uluslararası Gıda Politikası Araştırma Enstitüsü (IFPRI) tarafından 2011 yılında Guatemala’ da geliştirilen bu gıda sınıflandırma sistemi, düşük gelirli ülkelere işlenmiş gıdaların gıda arzına olan rolünü değerlendirmek amacıyla yapılan bir araştırmada kullanılmıştır. Bu sınıflandırmada gıdalar 3 kategoriye ayrılmıştır. Sınıflandırma, sınırlı sayıda gıdayı içerdiği için yeterli olarak kabul edilmemiştir (Asfaw, 2011).

e) NOVA: São Paulo Üniversitesi’nden bir grup Brezilyalı araştırmacı, 2009 yılında gıdaları işlenme düzeylerine göre gruplandıran NOVA sınıflandırma sistemini geliştirmiştir. Bu sistem, gıda işlemenin insan sağlığı üzerindeki etkilerini değerlendirebilmek amacıyla oluşturulmuş; işlem türlerini, kullanım amaçlarını ve etkilerini açıkça ayırt eden, kapsamlı ve net tanımlarla desteklemiştir (Monteiro et al., 2016; Monteiro et al., 2018). Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü 2016 yılında gıdaları işlenme seviyelerine göre sınıflandırmak için NOVA Gıda Sınıflandırma Sistemini benimsemiştir (Yılmaz, 2023). Ayrıca, literatürde yaygın şekilde kullanılan beş farklı işlenmiş gıda

sınıflandırma sistemi (IARC-EPIC, IFIC-JTF, NIPH, IFPRI ve NOVA) belirli değerlendirme kriterleri doğrultusunda incelenmiş ve bu değerlendirme sonucunda NOVA sınıflandırma sistemi en yüksek puanı alarak öne çıkmıştır (Moubarac et al., 2014). Bu nedenle, NOVA Gıda Sınıflandırma Sistemi, işlenmiş gıdaların analizinde uygun ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmiştir (Okyar ve ark., 2023).

NOVA gıda sınıflandırma sistemi, tüm gıda ve gıda ürünlerini maruz kaldıkları endüstriyel işlemlerin doğasına, kapsamına ve amacına göre kategorize etmektedir (Monteiro et al., 2018). NOVA sınıflandırma sistemine göre gıda işleme, gıdaların doğadan temin edildikten sonra, tüketim ya da yemek hazırlığı öncesinde maruz kaldığı fiziksel, biyolojik ve kimyasal işlemler bütünü olarak tanımlanmaktadır (Monteiro et al., 2018).

NOVA sınıflandırmasının oluşmasında dört temel etken rol oynamaktadır: (1) İşlenmiş gıda tüketimi ile artan hastalık yükü arasındaki ilişkiye dair güçlenen bilimsel kanıtlar, (2) Mevcut gıda sınıflandırmalarının yalnızca besin öğeleri temelinde yapılması nedeniyle, sağlık üzerindeki etkileri farklı olan gıdaların aynı kategoride yer alması (örneğin, çiğ ve işlenmiş tavuk nuggetlarının her ikisinin de 'et ve et ürünleri' grubuna dahil edilmesi), (3) İşlenmiş gıdaların pazardaki payının ve markalaşma düzeyinin giderek artması, (4) Gıda endüstrisinin yatırımlarına karşın, kamu politikalarının bu gelişmelere karşı yeterince etkili olamaması (Monteiro et al., 2018)

NOVA gıda sınıflandırma sistemine göre gıdalar dört gruba ayrılmaktadır.

- 1) Grup 1: İşlenmemiş veya minimal işlenmiş gıdalar
- 2) Grup 2: İşlenmiş mutfak malzemeleri
- 3) Grup 3: İşlenmiş gıdalar
- 4) Grup 4: Ultra işlenmiş gıdalar (Sadler et al., 2021)

2.1. Grup 1: İşlenmemiş veya Minimal İşlenmiş Gıdalar

İşlenmemiş veya minimal işlenmiş gıdalar (Minimally Processed Food, MPF), NOVA gıda sınıflandırma sisteminin ilk grubunu oluşturmaktadır. İşlenmemiş (doğal) gıdalar; meyve, tohum, yaprak, sap, kök ve yumru gibi bitkisel kaynaklı yenilebilir kısımlar ile kas eti, sakatat, yumurta, süt gibi hayvansal ürünlerin yanı sıra mantar, algler ve suyu da kapsar. Minimal işlenmiş gıdalar; yenmeyen ya da istenmeyen kısımların çıkarılması, kurutma, toz haline getirme, sıkma, ezme, öğütme, doğrama, buharda pişirme, haşlama, kaynatma, kavurma, pastörizasyon, soğutma, dondurma, ambalajlama, vakumlu paketleme ve alkolsüz fermantasyon gibi endüstriyel işlemlerle değiştirilen gıdalardır. Uygulanan işlemler süresince, orijinal gıdaya tuz, şeker, sıvı-katı yağlar ya da ilave besin maddeleri eklenmemektedir (Monteiro et al., 2018; Monteiro, Cannon, Lawrence, Louzada & Machado, 2019). Uygulanan proseslerin başlıca amacı, işlenmemiş gıdaların

raf ömrünü uzatmak, daha uzun süre saklanmalarını sağlamak, mutfakta kullanımını pratikleştirmek ve tüketiciye sunulan ürün çeşitliliğini artırmaktır (Monteiro et al., 2016). Bu gruptaki gıdaların birçoğu, genellikle mutfak malzemeleri ile tüketilmektedir (Monteiro, Levy, Claro, Castro & Cannon 2010; Monteiro et al., 2018).

2.2. Grup 2: İşlenmiş Mutfak Malzemeleri

NOVA gıda sınıflandırmasının ikinci grubunda işlenmiş mutfak malzemeleri (Processed Culinary Ingredients, PCİ) yer almaktadır. 1. grupta yer alan gıdalardan kurutma, presleme, öğütme, rafine etme gibi endüstriyel işlemlerle elde edilen ürünler işlenmiş mutfak malzemelerini oluşturmaktadır. Bu işlemlerin amacı dayanıklı besinler elde etmektir (Supe, Menghani, Trivedi & Umekar, 2022). Tek başına tüketilmeyen işlenmiş mutfak malzemeleri grup 1' deki gıdaları hazırlamak, marine etmek ve pişirmek için kullanılmaktadır (Okyar ve ark., 2023). Bu gıdalara, ürünün raf ömrünü uzatmak, özgün niteliklerini korumak veya mikroorganizmaların gelişimini engellemek amacıyla katkı maddeleri eklenebilmektedir (Moubarac, Batal, Louzada, Martinez & Monteiro, 2017).

2.3. Grup 3: İşlenmiş Gıdalar

İşlenmiş gıdalar (Processed Food, PF), NOVA gıda sınıflandırmasının üçüncü grubunu oluşturmaktadır. İşlenmemiş veya minimal işlenmiş gıdalarla (Grup 1) işlenmiş mutfak malzemeleri' nin (Grup 2) birleşmesiyle tuzlama, kürlenme, şişeleme, konserveleme, alkolsüz fermantasyon gibi endüstriyel işlem gören üretilen gıdalardır. Bu gıdalar, tek başlarına ya da iki veya üç bileşenden oluşan kombinasyonlar şeklinde tüketilebilir. Bu grupta yer alan gıdaların üretilmesindeki temel amaç; birinci grup gıdaların dayanıklılığını artırmak, raf ömrünü uzatmak, daha iyi duyuşsal özellikler kazandırmak ve daha lezzetli ürünler ortaya çıkarmaktır. Bu gruptaki gıdalar da 2. gruptaki gıdalar gibi katkı maddeleri içerebilmektedir (Monteiro et al., 2010; Monteiro et al., 2018; Monteiro et al., 2019).

2.4. Grup 4: Ultra İşlenmiş Gıdalar

NOVA gıda sınıflandırmasının dördüncü grubunu ultra işlenmiş gıdalar (Ultra Processed Food, UİG) oluşturmaktadır. Ultra işlenmiş gıda terimi ilk olarak 2009 yılında NOVA gıda sınıflandırma sisteminde Monteiro tarafından ortaya atılmıştır (Monteiro, 2009). İşlenmiş gıdaların aksine ultra işlenmiş gıdalar, gıda katkı maddeleri içeren, endüstriyel işlemler sonucunda üretilmiş, tüketime hazır ürünlerdir (Juil, Vaidean & Parekh, 2021). Bu gıdalarda bulunan gıda katkı maddeleri arasında, yüksek fruktozlu mısır şurubu, hidrojene veya ara esterleşmiş yağlar, protein izolatları, boyar maddeler, renk stabilizatörleri, aroma ve aroma artırıcılar, lezzet artırıcılar, şekersiz tatlandırıcı ajanlar, kıvam artırıcılar, hacim vericiler, kabarmayı önleyici bileşenler, köpük gidericiler, emülgatörler ve

nemlendiriciler yer almaktadır (Elizabeth, Machado, Zinöcker, Baker & Lawrence, 2020). İçeriğinde beş ya da daha fazla bileşen bulunan çok bileşenli endüstriyel formülasyonlar şeklinde yapılandırılmıştır (Özçalkap, 2022). Endüstriyel ultra işlemenin temel amacı işlenmemiş veya minimal işlenmiş gıdaların yerine geçebilecek lezzetli, tüketime hazır, düşük maliyetle kar getiren, raf ömrü uzun, markaları öne çıkarabilecek ürünleri üretmektir (Monteiro et al., 2018; Monteiro et al., 2019). İşlenmemiş veya minimum düzeyde işlenmiş gıdalar (Grup 1), ultra işlenmiş gıdalar içerisinde küçük bir orana sahiptir veya hiç yer almaz (Gonzalez Fischer & Garnett, 2016). Grup 1 veya grup 3 gıdalara katkı maddeleri eklendiği zaman ultra işlenmiş gıda grubunda sınıflandırılır (Monteiro et al., 2016; Monteiro et al., 2019).

Ultra işlenmiş gıdaların ortak özellikleri arasında aşırı lezzetlilik, dikkat çekici ve özenle tasarlanmış ambalajlar, çocuklara ve ergenlere yönelik multimedya destekli yoğun pazarlama stratejileri, yüksek kâr payları ve uluslararası düzeyde markalaşma süreçleri yer almaktadır. Ultra işlenmiş gıdalar; enerji, toplam yağ, doymuş yağ, serbest şeker, tuz ve sodyum oranı yüksek, diyet lifi, protein, potasyum, vitamin, mineral ve fitokimyasal oranı düşük gıdalardır (Fiolet et al., 2018). Ultra işlenmiş gıdalar düşük besin kalitesinin yanı sıra ısıl işlem sırasında ortaya çıkan heterosiklik aminler, akrilamid, sodyum/potasyum nitrit ve nitrat, titanyum dioksit, fitalatlar veya bisfenoller gibi kanserojen maddeler içermektedir (Matos, Adams & Sabaté, 2021). Bu ürünlerin uzun raf ömrüne sahip olmaları, taze ve kolay bozulabilen doğal gıdalara kıyasla önemli bir ticari üstünlük sağlamaktadır (Moodie et al., 2013). Bir ürünün ultra işlenmiş gıda olup olmadığını belirlemede, ürün etiketinin incelenmesi ve geleneksel mutfak uygulamalarında nadiren kullanılan ya da hiç kullanılmayan katkı maddelerini (örneğin yüksek fruktozlu mısır şurubu, aroma vericiler, tat artırıcılar, renklendiriciler vb.) içerip içermediğinin kontrol edilmesi önemli bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (Drewnowski, Gupta & Darmon, 2020).

Tablo 1. NOVA gıda sınıflandırma sistemine göre gıdalar (Monteiro et al., 2019)

NOVA Grupları	Gıda Örnekleri
Grup 1: İşlenmemiş veya Minimal İşlenmiş Gıdalar	<p>Taze, sıkılmış, soğutulmuş, dondurulmuş veya kurutulmuş meyveler ve yapraklı/kök sebzeler</p> <p>Patates, tatlı patates gibi nişastalı kök ve yumrular</p> <p>Taze veya pastörize meyve veya sebze suları (ilave şeker, tatlandırıcılar veya aromalar eklenmemiş)</p> <p>Fesleğen, kekik, nane, biber, tarçın ve karanfil gibi yemek hazırlığında kullanılan bitkiler veya baharatlar (bütün veya toz halinde/ kurutulmuş veya taze)</p> <p>Pirinç, mısır, buğday gibi toplu veya paketlenmiş tahıllar</p> <p>Mısır, yulaftan ve buğday elde edilen irmik, gevrek veya unlar</p> <p>Kurubaklagiller</p> <p>Yağlı tohumlar ve sert kabuklu meyveler (şeker veya tuz eklenmemiş)</p> <p>Kırmızı etler, kümes hayvanlarının etleri, balık ve deniz ürünleri (taze, soğutulmuş, dondurulmuş, bütün veya parçalar halinde, tuz veya yağ eklenmemiş)</p> <p>Taze veya kurutulmuş mantarlar ve diğer mantarlar veya algler</p> <p>Yumurtalar</p> <p>Taze/pastörize süt veya yoğurt (şeker, tatlandırıcı veya aroma eklenmemiş)</p> <p>Çay, kahve ve bitkisel infüzyonlar</p> <p>Musluk, kaynak ve maden suyu</p> <p>Bu grupta yer alan iki veya daha fazla öğeden oluşan ürünler (kurutulmuş karışık meyveler, un/irmik ve su ile yapılan makarna, kuskus gibi) ve işleme esnasında kaybedilen besin öğelerini yerine koymak için vitamin ve minerallerle zenginleştirilmiş mısır, buğday veya yulaftan yapılan irmik, pul ve unlar.</p>
Grup 2: İşlenmiş Mutfak Malzemeleri	<p>Meyve, tohum ve kabuklu yemişlerden elde edilen bitkisel yağlar</p> <p>Antioksidan içeren bitkisel yağlar</p> <p>Hindistan cevizi yağı</p> <p>Tereyağ</p> <p>Şeker kamışı veya pancardan elde edilmiş şeker veya melas</p> <p>Peteklerden elde edilen bal ve akçağaçlardan elde edilen şurup</p> <p>Mısır ve diğer bitkilerden elde edilen nişastalar</p> <p>Kaya tuzu, deniz tuzu ve sofraya tuzu</p> <p>Vitamin veya mineral ilave edilen grup 2 öğelerinden oluşan ürünler (iyotlu tuz gibi)</p> <p>Bu gruptaki iki öğenin birleşmesinden oluşan ürünler (tuzlu tereyağı gibi)</p>
Grup 3: İşlenmiş Gıdalar	<p>Konserve, şişelenmiş veya salamura sebzeler, meyveler veya baklagiller</p> <p>Domates ekstraktı, salçası veya konsantresi (tuzlu ve/veya şekerli)</p> <p>Tuz/şeker ilaveli yağlı tohumlar ve sert kabuklu meyveler</p> <p>Şeker şurubundaki meyveler</p> <p>Tuzlanmış, tütsülenmiş, kurutulmuş etler ve diğer hayvansal gıdalar</p> <p>Konserve balıklar</p> <p>Paketli olmayan taze ekmekler ve peynirler</p> <p>Bira ve şarap gibi fermente alkollü içecekler</p>
	<p>Asitli, alkolsüz içecekler</p> <p>Enerji ve sporcu içecekleri</p> <p>Sütlü ve meyveli içecekler, meyveli/ şekerli/ aromalı yoğurtlar</p>

Grup 4: Ultra İşlenmiş Gıdalar	Kakaolu içecekler Yağlı, tatlı veya tuzlu paketli atıştırmalıklar Çikolata ve şekerlemeler Dondurmalar ve dondurulmuş tatlılar Kurabiyeler, hamur işleri ve kekler Hidrojenlenmiş bitkisel yağ, şeker, maya, peynir altı suyu, emülgatörler ve diğer katkı maddeleri gibi bileşenlerle yapılan fırınlanmış ürünler Paketlenmiş et, balık ve sebzeler Kahvaltılık gevrekler, mısır gevreği ve enerji barlar Paketli ekmekler/çörekler Margarin ve sürülebilir ürünler İşlenmiş et ürünleri (salam, sosis, sucuk gibi) ve peynirler Kalıntılardan yapılan diğer hayvansal ürünler Dondurulmuş hazır ürünler (pizza, nuggets, hamburger vb.) Hazır çorbalar, soslar, erişteler, tatlılar, içecek karışımları ve baharatlar Devam sütleri ve bebek formulları Öğün yerine geçen karışımlar ve tozlar Damıtılmış alkollü içecekler (viski, cin, rom, votka vb.)
---------------------------------------	--

3. MİKROBIYOTA

Mikrobiyota kavramının kökeni, 20. yüzyılın başlarına kadar dayanmaktadır. Bakteriler, mayalar ve virüsler de dahil olmak üzere çok sayıda mikroorganizma insan vücudunun çeşitli bölgelerinde (bağırsak, deri, akciğer, ağız boşluğu, genitoüriner sistem) bir arada bulunmaktadır (Ursell et al., 2014). ‘Gizli organ’ olarak da bilinen insan mikrobiyotası, tüm insan genomundan 150 kat daha fazla genetik bilgi sağlamaktadır (Grice & Segre, 2012). ‘Mikrobiyota’ ve ‘mikrobiyom’ kavramları sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da bu iki kavram birbirinden farklıdır. Mikrobiyota, belirli bir çevresel nişte bulunan ve beslenme ile doğrudan etkileşim halinde olan mikroorganizmaların (bakteriler, arkeler, mantarlar ve virüsler) oluşturduğu kompleks mikrobiyal topluluk olarak tanımlanmaktadır. Mikrobiyom ise mikroorganizma topluluklarının yanı sıra bu organizmalara ait genetik materyali ve buldukları çevresel koşulları kapsayan tüm mikrobiyal ekosistemi ifade etmektedir (Marchesi & Ravel, 2015).

Bağırsak mikrobiyotası, karmaşık ve dinamik bir mikroorganizma topluluğundan oluşmaktadır (Thursby & Juge, 2017). Gastrointestinal sistem, yaklaşık 100 trilyonun üzerinde mikroorganizmanın bir arada bulunduğu doğal bir ekosistem oluşturmaktadır (Leclercq, Stärkel, Delzenne & de Timary, 2019). Bu ekosistemde bakteriler başta olmak üzere, mantarlar ve virüsler gibi çeşitli mikroorganizma türleri yerleşmektedir (Thursby & Juge, 2017). Bağırsak mikrobiyal topluluğunda, bakteri sayısı diğer tüm mikroorganizmalardan daha fazladır (Lange & Stallmach, 2022). Bağırsak mikrobiyotasında 50'den fazla farklı ana gruba ve 1500'ün üzerinde bakteri türüne rastlanmaktadır (Adak & Khan, 2019; Gomaa, 2020).

Sağlıklı bireylerin bağırsak florasında bulunan bakteriler, 6 ana kategori altında gruplandırılmaktadır (Teunis, Nieuwdorp & Hanssen, 2022; Yılmaz ve Karlı, 2023).

1. *Firmicutes* (*Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Butyrivibrio*, *Anaerostipes*, *Clostridium* vb. gram pozitif cinsleri kapsamaktadır)

2. *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* vb. gram negatif cinsleri kapsamaktadır)

3. *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae* gibi gram negatif cinsleri kapsamaktadır)

4. *Actinobacteria* (gram pozitif *Bifidobacterium* cinsini kapsamaktadır)

5. *Fusobacteria*

6. *Verrucomicrobia* (*Akkermansia* vb. cinsleri kapsamaktadır)

Bağırsak mikrobiyotasında en baskın gruplar, gram pozitif *Firmicutes* ve gram negatif *Bacteroidetes*'tir (Özdemir ve Demirel, 2017). Bağırsak mikrobiyotasındaki toplam bakteriyel popülasyonun %90'ından fazlası *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* türlerine aittir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte mikrobiyal çeşitlilik azalırken, *Firmicutes*'un oranı artmakta, *Bacteroidetes*'in ise azaldığı gözlemlenmektedir (Vaiserman et al., 2020).

İnsanlar doğum anında mikrobiyal açıdan sterildir ancak doğumdan itibaren anneden ve çevreden alınan mikroorganizmalar sayesinde hızla kolonize olurlar (Browne, Shao & Lawley, 2022). Yapılan araştırmalar, mikrobiyal kolonizasyon sürecinin doğumdan hemen sonra başladığını ve mikrobiyota gelişiminin yaklaşık üç yaşına kadar dinamik bir şekilde devam ettiğini ortaya koymaktadır (Pantazi et al., 2023). Mikrobiyotanın oluşumu ve gelişimi, gebelik yaşı, doğum şekli, beslenme türü ve çevresel koşullar gibi birçok faktöre bağlı olarak bireyler arasında farklılık göstermektedir (Ferretti et al., 2018; Wang et al., 2020).

Doğum, bebeğin bağırsak mikrobiyotasının ilk kolonizasyonunun kurulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Doğum sırasında bebek, çeşitli mikroorganizmalarla ilk kez karşılaşmakta ve bu mikrobiyal maruziyet doğum şekline bağlı olarak önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Vajinal yolla doğan yenidoğanların mikrobiyotası, anne vajinal florasında baskın olarak bulunan *Lactobacillus* başta olmak üzere *Prevotella* ve *Sneathia* cinslerine ait bakteriler tarafından domine edilmektedir. Buna karşılık, sezaryen ile doğan yenidoğanların mikrobiyal kolonizasyonu ise genellikle çevresel kaynaklı *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* gibi deri kökenli mikroorganizmalar tarafından domine edilmektedir (Palmer, Bik, DiGiulio, Relman & Brown 2007; Tamburini, Shen, Wu & Clemente, 2016). Gebelik döneminde antibiyotik maruziyeti, maternal mikrobiyal yükün azalmasına ve mikrobiyal kompozisyonda bozulmalara neden olmaktadır. Bu durum, aynı zamanda

yenidoğanın bağırsak mikrobiyomunun gelişimini olumsuz yönde etkileyerek uzun vadeli sonuçlar doğurabilmektedir (Dominguez-Bello et al., 2010; Suez et al., 2018). Laktasyon döneminde antibiyotik kullanımı, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri başta olmak üzere anne sütündeki mikrobiyal topluluğun azalmasına yol açabilmekte ve bu durum, anne sütünde mikrobiyal çeşitliliğin düşmesiyle ilişkilendirilmektedir (Jiménez et al., 2015; Patel et al., 2017). Doğum sonrası erken dönemde antibiyotik maruziyeti, neonatal bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ve gelişimi üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Antibiyotik uygulanan bebeklerde, sağlıklı mikrobiyal kolonizasyonun temel bileşenlerinden biri olan *Bifidobacterium* türlerinde belirgin bir azalma gözlemlenirken, potansiyel olarak patojen *Enterococcus* türlerinde artış rapor edilmiştir. Bu müdahale, mikrobiyal çeşitliliğin düşmesine, antibiyotik dirençli suşların seleksiyonuna ve mikrobiyotanın ilk yıl içerisinde fizyolojik olgunlaşmasının gecikmesine neden olmaktadır (Dominguez-Bello et al., 2010; Greenwood et al., 2014, Moore et al., 2015).

Emzirme, neonatal bağırsak mikrobiyotasının fizyolojik gelişiminde belirleyici ve temel faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bebeğin beslenme türü (mama/emzirme), bağırsak mikrobiyal kompozisyonunu anlamlı düzeyde şekillendirmektedir. Anne sütünün mikrobiyota içeriği; gebelik süresi, doğum şekli, annenin genel sağlık durumu ve beslenme alışkanlıklarından etkilenmektedir (Cabrera-Rubio et al., 2012). Annenin sağlıklı beslenmeye bağlı olarak bağırsak mikrobiyotasında oluşan dengesizlik, bu mikrobiyal yapının anne sütüne geçmesine ve emzirme yoluyla bebeğin bağırsak mikrobiyotasını etkilemesine neden olabilmektedir (Xie et al., 2018). Anne sütü; lipitler, proteinler ve karbonhidratlar gibi makro besin öğeleri bakımından zengin bir içerik sunmakla birlikte, immünoglobulinler, endokanabinoidler ve çeşitli immünolojik düzenleyiciler de içermektedir. Anne sütünde bulunan bağışıklık düzenleyici sitokinler, konak bağışıklık sisteminin intestinal mikrobiyota bileşenlerine karşı tolerans geliştirmesini desteklemekte ve yenidoğanda bağışıklık düzenleyici sitokinlerin üretimini artırarak immünolojik dengeyi teşvik etmektedir. Ayrıca, anne sütünde doğal olarak bulunan galaktooligosakkaritler, ince bağırsakta tamamen sindirilemezler ve kolonda başta *Bifidobacterium* türleri tarafından fermente edilirler. Bu süreç, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimine olanak sağlayarak bebek bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı gelişimini ve mukozal bağışıklığın desteklenmesini teşvik etmektedir (Brandtzaeg, 2003; Le Huërou-Luron, Blat & Boudry, 2010; Marcobal et al., 2010). Formül mama ile beslenen bebeklerin intestinal mikrobiyotasında ise, başta *Bacteroides*, *Clostridium* ve *Staphylococcus* türleri olmak üzere, bu bakterilere ait popülasyonlar daha yüksek oranda bulunmaktadır (Rey-Mariño & Francino, 2022).

Normal gestasyonel yaşta doğan bebeklerin mikrobiyotası, prematüre bebeklere kıyasla erişkin benzeri kompozisyona daha hızlı ulaşmaktadır. Ayrıca,

prematüre bebekler, term bebeklere göre daha düşük mikrobiyal çeşitlilik gösteren bir bağırsak mikrobiyotası profili ile karakterizedir (Arboleya et al., 2012; Yao et al., 2021).

İnsan bağırsak mikrobiyotası, doğumdan itibaren yetişkinliğe kadar dinamik bir gelişim süreci içerisindedir. Doğumdan hemen sonra, yenidoğanın bağırsak mikrobiyotası öncelikle *Enterobacteriaceae* ve *Staphylococcus* türlerinin baskın olduğu bir yapı sergilemektedir. Anne sütü ile beslenmenin başlamasıyla birlikte bu yapı yerini *Bifidobacterium* ağırlıklı bir mikrobiyotaya bırakmaktadır. Bu *Bifidobacterium*' dan zengin mikrobiyota, ek gıdaya geçiş dönemine kadar sürmektedir. Sütten kesilme sürecinde *Bacteroides* türlerinin oranı artarken, *Bifidobacterium* azalmaktadır. Tam sütten kesilme sonrası ise mikrobiyota, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Clostridium* ve *Veillonella* gibi yetişkinlere özgü mikroorganizmaların hâkim olduğu bir kompozisyona dönüşmektedir. Yaklaşık üç yaşında ise bağırsak mikrobiyotası, yetişkin mikrobiyotasına benzer bir dengeye ulaşmaktadır (Pantazi et al., 2023).

Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ve fonksiyonu, çeşitli çevresel ve bireysel faktörlerden etkilenebilmektedir. Mikrobiyota; bireyin yaşı, doğum şekli, antibiyotik kullanımı, genetik yapısı, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi ve yaşadığı coğrafi çevre gibi birçok faktörden etkilenecek şekilde şekillenmektedir (Ersoy ve Ersoy, 2018).

Bireyin beslenme ve diyet alışkanlıkları, mikrobiyota kompozisyonunu şekillendiren başlıca etmenlerden biridir (Wu et al., 2011). Diyetle yer alan protein, yağ ve karbonhidratların türü ve miktarı, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini önemli ölçüde etkilemektedir (Riaz Rajoka et al., 2017). Yüksek yağ içeren diyetlerin, anaerobik bakteriler ile *Bacteroidetes* türlerinin artışına neden olduğu; buna karşılık düşük yağ içeren diyetlerin ise *Bifidobacterium* popülasyonunu artırdığı gösterilmiştir (Duncan, Conti, Ricci & Walke, 2023). Doymuş ve doymamış yağ asitlerini karşılaştıran çalışmalar, diyetle alınan yağ türünün de bağırsak mikrobiyotası kompozisyonu üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Fava et al., 2013).

Hayvansal protein açısından zengin diyetle beslenen bireylerde *Lactobacillus*, *Roseburia* ve *Eubacterium rectale* türlerinin azaldığı; *Bacteroides*, *Alistipes* ve *Bilophila* türlerinin arttığı bildirilmiştir (David et al., 2014; Beam, Clinger & Hao, 2021). Buna karşılık, bitkisel protein bakımından zengin diyetlerin *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin artışıyla, *Bacteroides fragilis* ve *Clostridium perfringens* gibi potansiyel patojenlerin ise azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Singh et al., 2017).

Meyve, sebze, baklagil ve tam tahıl gibi kompleks karbonhidratlar açısından zengin, uzun süreli bir diyet bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini artırmaktadır (Simpson & Campbell, 2015). Kompleks karbonhidrat açısından zengin diyetler *Paratuberculosis* ve *Enterobacteriaceae* gibi patojenik türlerin azalmasına,

Bifidobacterium ve *Lactobacilli* türlerinin artmasına neden olmaktadır (Brown, DeCoffe, Molcan & Gibson, 2012; Rastall et al., 2022).

Batı tipi diyet, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini önemli ölçüde etkilemektedir. Yüksek miktarda şeker, hayvansal yağ/protein, basit karbonhidrat; düşük lif ve fermente gıda içeren Batı tipi beslenme düzeni, bağırsak mikrobiyotasında yararlı *Firmicutes*, *Bifidobacterium* ve *Eubacterium* türlerinin azalmasına, buna karşılık *Proteobacteria* ve *Bacteroidetes* düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (Wu et al., 2011; Simpson & Campbell, 2015; Martinez, Leone & Chang, 2017). Vejetaryen diyetlerin, bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini artırdığı ve *Firmicutes* ile *Bacteroidetes* gibi baskın bakteri gruplarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (Ray, 2018).

Bireyin yaşı, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini önemli ölçüde etkilemektedir. Mikrobiyota oluşumu, henüz anne karnında başlamakta ve doğumdan itibaren çeşitli faktörlere bağlı olarak şekillenmektedir. Kolonizasyon süreci; doğum şekli (vajinal/sezaryen), beslenme türü (anne sütü/mama), ilaç kullanımı ve annenin yaşı gibi etmenlerden etkilenmektedir (Ede ve Özel, 2018).

Yaşamın ilk yılı, bağırsak mikrobiyotasının gelişimi açısından en kritik dönemdir. Doğumda taksonomik çeşitlilik azdır ancak zaman ilerledikçe giderek artış göstermektedir (Schanche et al., 2015). Çocukluk döneminde (2-5 yaş), bağırsak mikrobiyota bileşimi, çeşitli *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* türlerinin baskınlığıyla birlikte daha stabil bir yapı kazanmaktadır (Gomaa, 2020). Ergenlik öncesi dönemde (7-12 yaş), bağırsak mikrobiyotasının folat ve B12 vitamini sentezi gibi gelişimle ilişkili işlevler bakımından daha zengin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, adölesan bireylerde (11-18 yaş) *Clostridium* ve *Bifidobacterium* cinslerine ait bakterilerin düzeylerinin, yetişkinlerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Hollister et al., 2015).

Sağlıklı bir yetişkinin bağırsak mikrobiyotasında ağırlıklı olarak *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* suşları bulunurken, bunun yanı sıra daha düşük oranlarda *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* suşları da yer almaktadır (D'Angiolella, Tozzo, Gino & Caenazzo, 2020).

Yaşlı bireylerde yaşlanma süreci, mikrobiyotanın bileşiminde ve işlevsel özelliklerinde anlamlı değişikliklere yol açmaktadır. Yaşlanma ile bireyin tükürük üretiminde azalma meydana gelmekte, diş sağlığına ilişkin sorunlar yaşlı bireylerin besin tercihlerini etkileyerek sindirim ve emilim süreçlerinde bozulmalara yol açmaktadır. Ayrıca, ilaç kullanımı ve psikolojik durum gibi faktörler de bağırsak mikrobiyotasını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Yalçın ve Rakıcioğlu, 2018). Yaşlılıkla birlikte mikrobiyotada genellikle mikrobiyal çeşitlilik azalmakta, fırsatçı patojenlerde artış gözlenmekte ve kısa zincirli yağ asitleri üreten bakterilerin sayısında azalma meydana gelmektedir (Biagi et al., 2017).

Yetişkin bireylerin bağırsak mikrobiyotası çeşitlilik bakımından büyük farklılıklar gösterebilse de aynı aile üyelerinin mikrobiyota profillerinin, akraba olmayan bireylere kıyasla daha benzer olduğu gözlemlenmektedir. Konak genetiği, bağırsak mikrobiyotasındaki bazı mikroorganizmaların çeşitliliğini etkileyebilmektedir (Iebba et al., 2016). Öte yandan, çevresel faktörlerin özellikle *Bacteroidetes* grubu üzerinde etkili olduğu ve bu etkilerin çoğunun kalıtsal olmadığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar, *Christensenellaceae* ailesinin ise en yüksek kalıtsal özelliğe sahip mikrobiyal gruplardan biri olduğunu ortaya koymaktadır (Kurilshikov, Wijmenga, Fu & Zhernakova, 2017).

Mikrobiyota üzerinde etkili olan bir diğer önemli faktör ise antibiyotik kullanımıdır. Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavi ve önlenmesinde kullanılan, bakteriyel patojenleri hedef alan farmakolojik bileşiklerdir (Yang et al., 2021). Antibiyotik kullanımı, patojen mikroorganizmalara karşı koruyucu etki sağlarken, aynı zamanda konakçıda doğal olarak bulunan yararlı mikroorganizmaların da yok olmasına yol açarak disbiyoz olarak adlandırılan bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinde uzun süreli azalma ve dengesizliğe neden olmaktadır (Doan et al., 2017). Antibiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri; kullanılan antibiyotiğin türü, dozu, tedavi süresi, uygulanma şekli ve antibiyotiğin etki spektrumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Yang et al., 2021).

Egzersiz, mikrobiyal çeşitliliğin artmasına katkıda bulunmaktadır. Sporcu bireylerin mikrobiyotasında, sporcu olmayanlara kıyasla daha düşük düzeyde *Bacteroidetes* ve daha yüksek oranda *Firmicutes* bulunduğu gözlemlenmiştir (Hughes, 2020). Ayrıca, bağırsak sağlığının bir göstergesi olan kısa zincirli yağ asidi üretiminin, egzersizle birlikte arttığı görülmüştür (Allen et al., 2018).

Bireyin bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitlilik oranı, yaşanan coğrafi konuma göre farklılık göstermektedir. Bu durum; atmosfer koşulları, genetik yapı, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olarak şekillenmektedir (Martínez et al., 2015). Yapılan çalışmalar, sanayileşmemiş ülkelerde yaşayan yetişkin bireylerde *Firmicutes* türlerinin baskın olduğunu, buna karşın sanayileşmiş ülkelerde *Bacteroidetes* türlerinin *Firmicutes*'e oranla daha yüksek düzeyde bulunduğunu ortaya koymuştur (Zhu, Sunagawa, Mende & Bork, 2015).

Bağırsak mikrobiyotası, konakçının normal fizyolojik süreçlerinde kritik bir rol üstlenmektedir (Gomaa, 2020). Metabolizma, bağırsak mukozasının yapısal bütünlüğü, immün sistemin düzenlenmesi ve patojenlere karşı koruma gibi işlevlerde bağırsak mikrobiyotası önemli görevler yapmaktadır (Jandhyala et al., 2015).

Bağırsak mikrobiyotasındaki bakteriler, sindirilemeyen karbonhidratları (selüloz, hemiselüloz, dirençli nişasta, pektin, oligosakkaritler ve lignin) fermente ederek asetik, bütirik ve propiyonik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerine

dönüştürmektedir (Lin & Zhang, 2017; Thursby & Juge, 2017). Bu metabolitlerin sentezinde esas olarak *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve bazı anaerobik bağırsak mikroorganizmaları görev almaktadır (Louis & Flint, 2017). Kısa zincirli yağ asidi biyosentezinin bozulması, konakçıda pek çok patolojik durumu tetikleyebilmektedir (Perry et al., 2016). Bağırsak mikrobiyotası, diyetdeki lipitleri sindirip emilimini düzenleme ve bunları lipoproteinlere dönüştürme yeteneğine sahiptir (Yu, Raka & Adeli, 2019). Bağırsak mikrobiyotası, insan proteinazları ve mikrobiyal proteinazlar ile peptidazlar sayesinde proteinleri etkili bir şekilde metabolize eden bir yapıyla zenginleşmiştir (Zhao, Zhang, Liu, Brown & Qiao, 2018). Ayrıca, K vitamini ve B vitaminlerinin çeşitli bileşenlerinin sentezi, GABA üretimi, safra asitleri, kolesterol ve konjuge linoleik asit sentezi ile diyetdeki çeşitli polifenollerin (fenolik bileşikler) parçalanmasında da önemli rol oynamaktadır (Cardona, Andrés-Lacueva, Tulipani, Tinahones & Queipo-Ortuño, 2013; LeBlanc et al., 2013; Abdollahi-Roodsaz, Abramson & Scher, 2016; Avoli & Krnjević, 2016).

İlaç metabolizmasında bağırsak mikrobiyotası kritik bir rol üstlenmektedir. Mikrobiyota, sistemik veya oral yolla alınan ilaçlar üzerinde kimyasal değişiklikler oluşturabilecek enzimleri kodlayarak ilaçların aktivasyonunu, inaktivasyonunu, toksikleşmesini, stabilitealarının değişimini, biyoyararlanımlarının düşmesini veya hızla vücuttan atılmalarını etkileyebilmektedir (Pant, Maiti, Mahajan & Das, 2023).

Bağırsak mikrobiyotası hem bağırsak mukozal immünesinin hem de sistemik bağışıklık yanıtlarının oluşumunda önemli bir görev üstlenmektedir. Bağırsak mikrobiyotası, immün sistemi immünomodülatör ve antiinflamatuvar özelliklere sahip moleküller üreterek etkilemektedir. Bakteriler tarafından sentezlenen kısa zincirli yağ asitleri, bağırsak mukozası üzerinde antiinflamatuvar etki göstermektedir (D'Amelio & Sassi, 2018).

Bağırsak mikrobiyotası, dış patojenlere karşı fiziksel bir bariyer sağlayarak konakçının çeşitli antimikrobiyal bileşikler üretmesini teşvik etmektedir. Defensinler, katelisinler ve C tipi lektinler gibi çok sayıda antimikrobiyal peptit, bağırsakta sentezlenir; bu peptitler hem komensal hem de patojenik bakterilerin yüzey yapılarını bozarak bağırsak mikrobiyotasının bileşim ve yoğunluğunu düzenlemektedir (Vaishnava, Behrendt, Ismail, Eckmann & Hooper, 2008). Bağırsak mikrobiyotası, hücreler arası bağlantıların korunmasına ve epitel hasarı sonrası onarım süreçlerinin desteklenmesine yardımcı olarak bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğünü sürdürmektedir (Sekirov, Russell, Antunes & Finlay, 2010).

Bağırsak-beyin eksenini, merkezi sinir sistemi ile bağırsak mikrobiyal toplulukları arasında çift yönlü iletişim sağlayan bir sistem olarak tanımlanmaktadır (Zhu et al., 2017). Bağırsak-beyin eksenini, bağırsak fonksiyonlarını düzenlemenin yanı sıra, bağırsak geçirgenliği, bağışıklık

aktivasyonu ve enteroendokrin sinyalizasyon gibi mekanizmalar aracılığıyla beynin duygusal merkezleriyle bağlantı kurmaktadır (Chen, Eslamfam, Fang, Qiao & Ma, 2017; Soty, Gautier-Stein, Rajas & Mithieux, 2017). Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri, bağırsak ve beyin arasındaki önemli bir iletişim aracıdır. Bu moleküller, kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü koruyan sıkı bağlantı proteinlerinin üretimini artırarak zararlı maddelerin beyin dokusuna girişini engellemeye yardımcı olmaktadır. Böylece, beynin dış etkenlere karşı korunması sağlanır (Mohajeri, La Fata, Steinert & Weber, 2018). Öte yandan, mikrobiyota kaynaklı lipoproteinler ve lipopolisakkaritler gibi bazı bileşikler, bağışıklık hücrelerini aktive ederek sitokin salınımını teşvik eder. Salınan bu sitokinler, kan-beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine ulaşabilir; burada nöronları etkileyerek nörolojik işlevlerde değişimlere ve dolayısıyla ruh hali ile davranışlarda farklılıklara yol açabilir (Sampson & Mazmanian, 2015).

4. ULTRA İŞLENMİŞ GIDALAR VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

García-Vega, Corrales-Agudelo, Reyes ve Escobar (2020)' ın diyet kalitesinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisini incelediği çalışmada, katılımcıların günlük enerji alımlarının ortalama %35'inin ultra işlenmiş gıdalardan geldiği tespit edilmiştir. Kadınlar ve orta yaşlı bireylerin, erkekler ve genç bireylere kıyasla daha yüksek diyet kalitesine ve daha fazla bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğine sahip olduğu tespit edilmiştir. Mikrobiyota ağırlıklı olarak *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* gruplarından oluşmuştur. Yüksek kaliteli, liften ve bitki bazlı gıdalardan zengin diyetlerin kısa zincirli yağ asidi üreten ve lifleri fermente edebilen bakterilerle ilişkili olduğu; buna karşın potansiyel patojen türlerin de bu grupta yer alabildiği görülmüştür. Düşük kaliteli diyetler (yüksek oranda şeker, katkı maddesi ve UİG içeren) ise safra toleranslı ve fırsatçı patojen bakterilerle ilişkilendirilmiş, ancak bazı kısa zincirli yağ asidi üreten yararlı bakteriler bu grupta da saptanmıştır. Bu bulgular, diyet kalitesinin mikrobiyota çeşitliliği ve yararlı-zararlı bakteri dengesi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (García-Vega, Corrales-Agudelo, Reyes & Escobar, 2020).

Cuevas-Sierra, Milagro, Aranz, Martínez ve Riezu-Boj (2021)' un yaptığı çalışmada, ultra işlenmiş gıdaların bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri incelenmiştir. Günde 5 porsiyondan fazla UİG tüketen kadınlarda, *Acidaminococcus*, *Butyrivibrio*, *Gemmiger*, *Shigella*, *Anaerofilum*, *Parabacteroides* ve *Bifidobacterium* cinslerinde artış, *Melainabacter* ve *Lachnospira* cinslerinde ise azalma görülmüştür. Erkeklerde ise günde 5 porsiyondan fazla UİG tüketimi *Granulicatella* ve *Blautia* artışı ile *Anaerostipes* azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bulgular, UİG tüketiminin bağırsak sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini ve bu etkilerin cinsiyete göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (Cuevas-Sierra, Milagro, Aranz, Martínez & Riezu-Boj, 2021).

Travinsky-Shmul ve ark. (2021)' nın fareler üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada fareler kontrol diyeti, yalnızca ultra işlenmiş gıda içeren diyet, kalsiyum ile desteklenmiş UİG (UİG+Ca) diyeti ve multivitamin-multimineral kompleksi ile desteklenmiş UİG (UİG+MV) diyeti olarak dört farklı gruba ayrılmıştır. Yalnızca UİG ile beslenen farelerde mikrobiyal çeşitlilik kontrol grubundan farklılık göstermezken, UİG+Ca ve UİG+MV gruplarında çeşitlilik kontrol ve yalnızca UİG gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunun mikrobiyotaya yapısı diğer gruplardan farklılaşırken, destekli UİG gruplarında mikrobiyal kompozisyon kontrol grubuna daha benzer bulunmuştur. Tüm UİG gruplarında *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* oranları kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış; *Verrucomicrobia* UİG+Ca ve UİG+MV gruplarında, *Actinobacteria* ise UİG ve UİG+MV gruplarında daha yüksek bulunmuştur. Bulgular, mikronutrient takviyelerinin UİG'nin mikrobiyotaya üzerindeki olumsuz etkilerini kısmen dengeleyebileceğini göstermektedir (Travinsky-Shmul et al., 2021).

Atzeni ve ark. (2022)' nın çalışmasında, ultra işlenmiş gıdalardan gelen enerjinin büyük kısmının alkolsüz içecekler ve tatlılar ile işlenmiş et ürünlerinden sağlandığı gösterilmiştir. UİG tüketiminin enerji kısıtlı Akdeniz diyetine uyumu azalttığı ve toplam enerji alımını artırdığı saptanmıştır. Ayrıca, en yüksek düzeyde UİG tüketimi inflamatuvar gastrointestinal hastalıklar ve düşük meyve-sebze tüketimiyle ilişkili bazı mikrobiyal taksonlarla pozitif ilişki göstermiştir. Bu bulgular, yüksek UİG tüketiminin sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve bağırsak mikrobiyotasında inflamasyonla ilişkili değişimlerle bağlantılı olabileceğini göstermektedir (Atzeni et al., 2022).

Fernandes ve ark. (2023)' nın kadınlar üzerinde yürüttükleri çalışmada yüksek ultra işlenmiş gıda (UİG) tüketiminin leptin direnciyle ilişkili olduğunu ve bağırsak mikrobiyotaya kompozisyonunu etkilediğini göstermiştir. UİG tüketimi potansiyel olarak olumsuz bakteri türlerinin artışıyla ilişkilendirilirken, işlenmemiş/minimal işlenmiş gıdaların tüketimi daha sağlıklı bir mikrobiyal profil ile ilişkilendirilmiştir (Fernandes et al., 2023).

Capra ve ark. (2024)' nın çalışmasında, katılımcıların UİG'den zengin ve UİG içermeyen diyetlere atanmasının ardından, yüksek UİG tüketiminin kısa zincirli yağ asidi üreten bakterilerin düşük bolluğu ile karakterize bir bağırsak mikrobiyotası profiliyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu profilin artmış bağırsak iltihabı ve geçirgenliği gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu ve *Bacteroidetes* açısından zengin mikrobiyotaya kıyasla daha dengesiz ve sağlıksız olduğu belirtilmiştir (Capra et al., 2024).

Moreno-Altamirano ve ark. (2024)' nın tıp öğrencileri üzerinde yaptıkları çalışmada, daha az UİG tüketenlerde *Prevotella*'nın, daha fazla UİG tüketenlerde ise *Phascolarctobacterium* ve *Streptococcus*'un daha yaygın olduğunu bildirmiştir. Yüksek UİG alımı *Prevotella*, *Megasphaera*, *Catenibacterium* ve

Asteroleplasma ile negatif, *Coprobacter* ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bulgular, UİG tüketiminin bağırsak mikrobiyotası dengesini bozabileceğini ve bu etkinin kadınlarda daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur (Moreno-Altamirano et al., 2024).

Li ve ark. (2024)' nın mandarina balıkları üzerinde yaptıkları çalışmada, işlenmiş yemle beslenen balıklarda bağırsak mikrobiyotasının zenginlik ve çeşitliliğinin azaldığını ve *Bacteroidota* oranının arttığını bildirmiştir. Doğal yemle beslenen balıklarda ise *Actinomycetota*, *Acidobacteriota* ve *Chloroflexota* gibi potansiyel olarak faydalı bakteriler daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, işlenmiş yemle beslenmenin enerji emilimi ve yağ depolanmasını artırdığı, bu durumun bağırsak sağlığı açısından olumsuz olabileceği belirtilmiştir (Li et al., 2024).

Ichikawa ve ark. (2024)' nın yaptığı çalışmada, tip 2 diyabetli Japon bireylerde yüksek ultra işlenmiş gıda (UİG) alımının *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* ve *Roseburia* bolluğu ile pozitif, *Ruminococcus* ile ise negatif ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bulgular, UİG tüketiminin mikrobiyota üzerindeki etkilerinin karmaşık olabileceğini göstermektedir (Ichikawa et al., 2024).

Başka bir çalışmada genç erkek profesyonel basketbolcularda, günlük enerji alımında ultra işlenmiş gıda (UİG) oranı yüksek olan bireylerin, işlenmemiş/minimal işlenmiş gıda tüketimi yüksek olanlara kıyasla kısa zincirli yağ asidi üreten yararlı bakteriler açısından daha düşük bir bağırsak mikrobiyotası profiline sahip olduğunu bildirmiştir. Bulgular, sporcularda beslenme tercihleri ile bağırsak mikrobiyotasının işlevsel bileşimi arasında ilişki olduğunu göstermektedir (Hadžić et al., 2024).

Faggiani ve ark. (2025), 728 bebeği emzirme durumu ve ultra işlenmiş gıda (UİG) tüketimine göre dört grupta incelemiştir. Sütten kesilmiş ve UİG tüketen çocuklarda mikrobiyal çeşitlilik artarken, emzirilen çocuklarda çeşitlilik daha düşük ancak mikrobiyota profili daha sağlıklı bulunmuştur. Emzirilen ve UİG tüketmeyen bebeklerde *Actinobacteriota* ve özellikle *Bifidobacterium* baskınken, sütten kesilmiş ve UİG tüketenlerde *Firmicutes* ile *Blautia*, *Sellimonas* ve *Finegoldia* gibi potansiyel olarak zararlı bakteriler artmıştır. Ayrıca, UİG tüketiminin emzirilen bebeklerde *Bifidobacterium* bolluğunu anlamlı düzeyde etkilemediği gösterilmiştir. Bulgular, UİG'nin bebek mikrobiyotası üzerindeki olumsuz etkilerinin sütten kesilmiş çocuklarda daha belirgin olduğunu ortaya koymaktadır (Faggiani et al., 2025).

Alves ve ark. (2025)' nın çocukluk ve erken ergenlik döneminde ultra işlenmiş gıda tüketiminin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini incelediği çalışmada, UİG tüketiminin mikrobiyota çeşitliliği üzerinde güçlü ve belirgin bir etki göstermediğini ortaya koymaktadır. UİG tüketimi, bağırsak mikrobiyotasında küçük çaplı değişimlere neden olsa da bu farklılıkların klinik açıdan anlamlı olmayabileceği görülmüştür. Dolayısıyla, bu çalışma UİG

tüketiminin çocuk ve ergen bireylerin bağırsak mikrobiyotası üzerinde sınırlı ve tutarsız etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Ayrıca, mikrobiyota bileşiminin yalnızca beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak şekillenmediği; genetik yapı, çevresel faktörler, bireysel davranışlar ve sağlık durumu gibi çok sayıda etkenin mikrobiyota üzerinde belirleyici rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (Alves et al., 2025).

5. SONUÇ

Son yıllarda beslenme alanında yürütülen araştırmalar, gıdaların yalnızca içerdiği besin ögeleri açısından değil, aynı zamanda işlenme dereceleri bağlamında da değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Bu bağlamda, NOVA gıda sınıflandırma sistemi, gıdaların işlenme düzeyine dayalı olarak oluşturduğu dört ana grup sayesinde özellikle ultra işlenmiş gıdaların sağlık üzerindeki potansiyel etkilerinin anlaşılmasına önemli katkılar sunmaktadır. Bu çalışmada, ultra işlenmiş gıdaların bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri güncel literatür ışığında ele alınmıştır.

Çalışmalar, ultra işlenmiş gıdaların mikrobiyotadaki yararlı bakteri türlerinin azalmasına, mikrobiyal çeşitliliğin bozulmasına ve disbiyozis riskinin artmasına neden olabileceğini göstermektedir. UİG'lerin içerdiği katkı maddeleri, düşük lif içeriği ve yüksek enerji yoğunluğu; mikrobiyotanın dengesini olumsuz yönde etkileyerek kısa zincirli yağ asidi üretimini azaltmakta, bağırsak bariyer fonksiyonlarını zayıflatmakta ve inflamasyona yol açabilmektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar UİG tüketimiyle faydalı mikrobiyal türlerin artışı arasında ilişki kurarak bu etkinin bireysel mikrobiyal yanıtlar, diyetin genel yapısı ve cinsiyet gibi faktörlerle şekillenebileceğini de ortaya koymuştur.

Elde edilen bulgular, ultra işlenmiş gıdaların yaygın tüketiminin mikrobiyota kompozisyonu ve fonksiyonu üzerinde çok yönlü ve karmaşık etkiler oluşturduğunu ortaya koymakta; özellikle uzun vadeli tüketim alışkanlıklarının insan sağlığı üzerindeki sonuçlarına dikkat çekmektedir. Bu kapsamda, sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası yapısının sürdürülebilmesi için işlenmemiş veya minimal düzeyde işlenmiş gıdaların ağırlıklı olduğu dengeli bir beslenme modelinin benimsenmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Abdollahi-Roodsaz, S., Abramson, S. B. & Scher, J. U. (2016). The metabolic role of the gut microbiota in health and rheumatic disease: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol*, 12(8), 446-55.
- Adak, A. & Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76, 473-93.
- Aguilera, J. M. (2018). Food engineering into the XXI century. *AIChE Journal*, 64(1), 2-11.
- Allen, J. M., Mailing, L. J., Niemi, G. M., Moore, R., Cook, M. D., White, B. A., Holscher, H. D. & Woods, J. A. (2018). Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc.*, 50(4), 747-57.
- Alves, E. D., Carpena, M. X., Barros, A. J. D., Comelli, E. M., López-Domínguez, L., Bandsma, R. H. J., Santos, I. D. S. D., Matijasevich, A., Vaz, J. D. S., Buffarini, R., Bierhals, I. O., Borges, M. C. & Tovo-Rodrigues, L. (2025). Exploring the relationship between ultra-processed food consumption and gut microbiota at school age in a Brazilian birth cohort. *Cad Saude Publica*, 41(2), e00094424.
- Arboleya, S., Binetti, A., Salazar, N., Fernández, N., Solís, G., Hernandez-Barranco, A., Margolles, A., de los Reyes-Gavilán, C. G. & Gueimonde, M. (2012). Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol. Ecol.*, 79, 763–72.
- Asfaw, A. (2011). Does consumption of processed foods explain disparities in the body weight of individuals? The case of Guatemala. *Health Economics*, 20(2), 184–95. <https://doi.org/10.1002/hec.1579>
- Atzeni, A., Martínez, M. Á., Babio, N., Konstanti, P., Tinahones, F. J., Vioque, J., Corella, D., Fitó, M., Vidal, J., Moreno-Indias, I., Pertusa-Martinez, S., Álvarez-Sala, A., Castañer, O., Goday, A., Damas-Fuentes, M., Belzer, C., Martínez-Gonzalez, M. Á., Hu, F. B. & Salas-Salvadó, J. (2022). Association between ultra-processed food consumption and gut microbiota in senior subjects with overweight/obesity and metabolic syndrome. *Front Nutr.*, 9, 976547.
- Avoli, M. & Krnjević, K. (2016). The long and winding road to gamma-aminobutyric acid as neurotransmitter. *Can J Neurol Sci.*, 43(2), 219-26.
- Beam, A., Clinger, E. & Hao, L. (2021). Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota. *Nutrients*, 13(8), 1–15.
- Biagi, E., Rampelli, S., Turroni, S., Quercia, S., Candela, M. & Brigidi, P. (2017). The gut microbiota of centenarians: signatures of longevity in the gut microbiota profile. *Mechanisms of Ageing and Development*, 165, 180-4.

- Brandtzaeg, P. (2003). Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine*, *21*, 3382–8.
- Brock, W. H. (2002). *Justus von liebzig: the chemical gatekeeper*, Cambridge University Press, ISBN: 9780521524735, Cambridge, England.
- Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E. & Gibson, D. L. (2012). Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, *4*(8), 1095–1119.
- Browne, H. P., Shao, Y. & Lawley, T. D. (2022). Mother–infant transmission of human microbiota. *Current Opinion in Microbiology*, *69*, 102173.
- Cabrera-Rubio, R., Collado, M. C., Laitinen, K., Salminen, S., Isolauri, E. & Mira, A. (2012). The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *96*, 544–51.
- Capra, B. T., Hudson, S., Helder, M., Laskaridou, E., Johnson, A. L., Gilmore, C., Marinik, E., Hedrick, V. E., Savla, J., David, L. A., Davy, K. P. & Davy, B. M. (2024). Ultra-processed food intake, gut microbiome, and glucose homeostasis in mid-life adults: background, design, and methods of a controlled feeding trial. *Contemp Clin Trials*, *137*, 107427.
- Cardona, F., Andrés-Lacueva, C., Tulipani, S., Tinahones, F. J. & Queipo-Ortuño, M. I. (2013). Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem*, *24*(8), 1415–22.
- Chen, X., Eslamfam, S., Fang, L., Qiao, S. & Ma, X. (2017). Maintenance of gastrointestinal glucose homeostasis by the gut-brain axis. *Current Protein and Peptide Science*, *18*(6), 541–7.
- Cuevas-Sierra, A., Milagro, F. I., Aranaz, P., Martínez, J. A. & Riezu-Boj, J. I. (2021). Gut microbiota differences according to ultra-processed food consumption in a Spanish population. *Nutrients*, *13*(8), 2710.
- D’Amelio, P. & Sassi, F. (2018). Gut microbiota, immune system, and bone. *Calcified Tissue International*, *102*, 415–25.
- D’Angiolella, G., Tozzo, P., Gino, S. & Caenazzo, L. (2020). Trick or treating in forensics—the challenge of the saliva microbiome: a narrative review. *Microorganisms*, *8*(10), 1501.
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J. & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, *505*(7484), 559–63.
- Decker, E. & Forde, C. (2022). The importance of food processing and eating behavior in promoting healthy and sustainable diets. *Annual Review of Nutrition*, *42*, 377–99.

- Doan, T., Arzika, A. M., Ray, K. J., Cotter, S. Y., Kim, J., Maliki, R. & Lietman, T. M. (2017). Gut microbial diversity in antibiotic-naive children after systemic antibiotic exposure: a randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 64(9), 1147-53.
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N. & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26), 11971-5.
- Drewnowski, A., Gupta, S. & Darmon, N. (2020). An overlap between “ultraprocessed” foods and the preexisting nutrient rich foods index? *Nutrition Today*, 55(2), 75-81.
- Duncan, S. H., Conti, E., Ricci, L. & Walker, A. W. (2023). Links between diet, intestinal anaerobes, microbial metabolites and health. *Biomedicines*, 11(5), 1338.
- Ede, G. ve Özel, H. M. (2018). Mikrobiyota, fetal yaşam, erken çocukluk dönemi ve çocuk sağlığına etkisi. *Mikrobiyota, Beslenme ve Sağlık*, 1-8.
- Elizabeth, L., Machado, P., Zinöcker, M., Baker, P. & Lawrence, M. (2020). Ultra-processed foods and health outcomes: a narrative review. *Nutrients*, 12(7), 1955. <https://doi.org/10.3390/nu12071955>
- Ersoy, N. ve Ersoy, G. (2018). Egzersizin bağırsak mikrobiyotasına etkisi. *Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik*, 4(2).
- Faggiani, L. D., de França, P., Seabra, S. G., Sabino, E. C., Qi, L. & Cardoso, M. A. (2025). Effect of ultra-processed food consumption on the gut microbiota in the first year of life: findings from the MINA-Brazil birth cohort study. *Clin Nutr.*, 46, 181-90.
- Fava, F., Gitau, R., Griffin, B. A., Gibson, G. R., Tuohy, K. M. & Lovegrove, J. A., (2013). The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome “at-risk” population. *Int J Obes.*, 37(2), 216–23.
- Fernandes, A. E., Rosa, P. W. L., Melo, M. E., Martins, R. C. R., Santin, F. G. O., Moura, A. M. S. H., Coelho, G. S. M. A., Sabino, E. C., Cercato, C. & Mancini, M. C. (2023). Differences in the gut microbiota of women according to ultra-processed food consumption. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 33(1), 84-9.
- Ferretti, P., Pasolli, E., Tett, A., Asnicar, F., Gorfer, V., Fedi, S., Armanini, F., Truong, D. T., Manara, S., Zolfo, M., Beghini, F., Bertorelli, R., De Sanctis, V., Bariletti, I., Canto, R., Clementi, R., Cologna, M., Crifò, T., Cusumano, G., Gottardi, S., Innamorati, C., Masè, C., Postai, D., Savoi, D., Duranti, S., Lugli, G. A., Mancabelli, L., Turroni, F., Ferrario, C., Milani,

- C., Mangifesta, M., Anzalone, R., Viappiani, A., Yassour, M., Vlamakis, H., Xavier, R., Collado, C. M., Koren, O., Tateo, S., Soffiati, M., Pedrotti, A., Ventura, M., Huttenhower, C., Bork, P. & Segata, N. (2018). Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host Microbe*, 24(1),133-45. e5.
- Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Deschasaux, M., Fassier, P., Latino-Martel, P., Beslay, M., Hercberg, S., Lavalette, C., Monteiro, C. A., Julia, C. & Touvier, M. (2018). Consumption of ultra processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ (Clinical research ed.)*, 360, k322.
- García-Vega, Á. S., Corrales-Agudelo, V., Reyes, A. & Escobar, J. S. (2020). Diet quality, food groups and nutrients associated with the gut microbiota in a nonwestern population. *Nutrients*, 12(10), 2938.
- Gibney, M. J. (2019). Ultra-processed foods: definitions and policy issues. *Current Developments in Nutrition*, 3(2), nzy077.
<https://doi.org/10.1093/cdn/nzy077>
- Gomaa, E. Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 113(12), 2019-40.
- Gonzalez Fischer, C. & Garnett, T., 2016. *Plates, pyramids, planet. Developments in national healthy and sustainable dietary guidelines: a state of play assessment*. Food and Agriculture Organization of the United Nations and The Food Climate Research Network at The University of Oxford.
- Greenwood, C., Morrow, A. L., Lagomarcino, A. J., Altaye, M., Taft, D. H., Yu, Z., Newburg, D. S., Ward, D.V. & Schibler, K. R. (2014). Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of enterobacter. *J. Pediatr.*, 165, 23–9.
- Grice, E. A. & Segre, J. A. (2012). The human microbiome: our second genome. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 13, 151–70.
- Hadžić, E., Ilić, A., Žučko, J., Starčević, A., Novak, D. & Rumbak, I. (2024). Consumption of ultra-processed foods does not affect neuromuscular and cardiovascular fitness but alters gut microbiota in elite basketball players. *Croatian Journal of Food Science and Technology*, 16(1), 10-24.
- Hollister, E. B., Riehle, K., Luna, R. A., Weidler, E. M., Rubio-Gonzales, M., Mistretta, T. A. & Versalovic, J. (2015). Structure and function of the healthy pre adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome*, 3(1), 1-13.
- Hughes, R. L. (2020). A review of the role of the gut microbiome in personalized sports nutrition. *Frontiers in Nutrition*, 6, 191.
- Ichikawa, T., Hashimoto, Y., Igarashi, Y., Kawai, S., Kaji, A., Sakai, R., Osaka, T., Inoue, R., Kashiwagi, S., Mizushima, K., Uchiyama, K., Takagi, T., Naito,

- Y., Hamaguchi, M. & Fukui, M. (2024). Association between gut microbiota and ultra-processed foods consumption among the patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Nutrition & Metabolism*, 21(1), 110.
- Iebba, V., Totino, V., Gagliardi, A., Santangelo, F., Cacciotti, F., Trancassini, M. & Schippa, S. (2016). Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol*, 39(1), 1-12.
- Jacob, H. E. (2007). *Six thousand years of bread: Its holy and unholy history*: Skyhorse Publishing Inc.
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M. & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*, 21(29), 8787.
- Jiménez, E., de Andrés, J., Manrique, M., Pareja-Tobes, P., Tobes, R., Martínez-Blanch, J. F., Codoñer, F. M., Ramón, D., Fernández, L. & Rodríguez, J. M. (2015). Metagenomic analysis of milk of healthy and mastitis-suffering women. *J. Hum. Lact.*, 31, 406–15.
- Juul, F., Vaidean, G. & Parekh, N. (2021). Ultra-processed foods and cardiovascular diseases: potential mechanisms of action. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 12(5), 1673–80.
- Kurilshikov, A., Wijmenga, C., Fu, J. & Zhernakova, A. (2017). Host genetics and gut microbiome: challenges and perspectives. *Trends in Immunology*, 38(9), 633-47.
- Lange, K. & Stallmach, A. (2022). Antibiotika-assoziierte Diarrhoe. *Coloproctology*, 44(6), 389-94.
- Le Huërou-Luron, I., Blat, S. & Boudry, G. (2010). Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr. Res. Rev.*, 23, 23–36.
- LeBlanc, J. G., Milani, C, de Giori, G. S., Sesma, F., van Sinderen, D. & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*, 24(2), 160-8.
- Leclercq, S., Stärkel, P., Delzenne, N. M. & de Timary, P. (2019). The gut microbiota: A new target in the management of alcohol dependence?. *Alcohol*, 74, 105–111.
- Li, H., Niu, S., Pan, H., Wang, G., Xie, J., Tian, J., Zhang, K., Xia, Y., Li, Z., Yu, E., Xie, W. & Gong, W. (2024). Modulation of the gut microbiota by processed food and natural food: evidence from the *Siniperca chuatsi* microbiome. *PeerJ*, 12, e17520.
- Lin, L. & Zhang, J. (2017). Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology*, 18(1), 1-25.

- Louis, P. & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, *19*(1), 29-41.
- Marchesi, J. R. & Ravel, J. (2015). The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*, *3*(1), 1-3.
- Marcobal, A., Barboza, M., Froehlich, J. W., Block, D. E., German, J. B., Lebrilla, C. B. & Mills, D. A. (2010). Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. *J. Agric. Food Chem.*, *58*, 5334-40.
- Martínez, I., Stegen, J. C., Maldonado-Gómez, M. X., Eren, A. M., Siba, P. M., Greenhill, A. R. & Walter, J. (2015). The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. *Cell Reports*, *11*(4), 527-38.
- Martinez, K. B., Leone, V. & Chang, E. B. (2017). Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: are they linked?. *Gut Microbes*, *8*(2), 130-42.
- Martínez-González, M. Á. & Martín-Calvo, N. (2019). Ultraprocessed foods and public health: a need for education. *Mayo Clinic Proceedings*, *94*(11), 2156-7.
- Matos, R. A., Adams, M. & Sabaté, J. (2021). Review: the consumption of ultra-processed foods and non-communicable diseases in Latin America. *Front Nutr*, *8*, 622714. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.622714>
- Mohajeri, M. H., La Fata, G., Steinert, R. E. & Weber, P. (2018). Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutrition Reviews*, *76*(7), 481-96.
- Monteiro, C. A. (2009). Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public Health Nutrition*, *12*(5), 729-31.
- Monteiro, C. A., Levy, R. B., Claro, R. M., Castro, I. R. R. De. & Cannon, G. (2010). A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cadernos de Saude Publica*, *26*(11), 2039-49.
- Monteiro, C., Cannon, G., Levy, R., Moubarac, J. C., Jaime, P., Martins, A. P., Canella, D., Louzada, M. & Parra, D. (2016). NOVA. The star shines bright. Position paper 2. *World Nutrition*, *7*, 28-38.
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Moubarac, J. C., Levy, R. B., Louzada, M. L. C. & Jaime, P. C. (2018). The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr*, *21*(1), 5-17. <https://doi.org/10.1017/s1368980017000234>
- Monteiro, C., Cannon, G., Lawrence, M., Louzada, M. L. & Machado, P. (2019). FAO. Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system.

- Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J. C., Louzada, M. L., Rauber, F., Khandpur, N., Cediel, G., Neri, D. & Martinez-Steele, E. (2019). Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutrition*, 22(5), 936-41.
- Moodie, R., Stuckler, D., Monteiro, C., Sheron, N., Neal, B., Thamarangsi, T., Lincoln, P. & Casswell, S. (2013). Profits and pandemics: prevention of harmful effects of tobacco, alcohol, and ultra processed and drink industries. *Lancet*, 381(9867), 670-79. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)62089-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)62089-3)
- Moore, A. M., Ahmadi, S., Patel, S., Gibson, M. K., Wang, B., Ndao, M. I., Deych, E., Shannon, W., Tarr, P. I., Warner, B. B. & Dantas, G. (2015). Gut resistome development in healthy twin pairs in the first year of life. *Microbiome*, 3, 27.
- Moreno-Altamirano, L., Robles-Rivera, K., Castelán-Sánchez, H. G., Vaca-Paniagua, F., Iñarritu Pérez, M. D. C., Hernández-Valencia, S. E., Cruz-Casarrubias, C., García-García, J. J., Ruiz de la Cruz, M., Martínez-Gregorio, H., Díaz Velásquez, C. E., Soto-Estrada, G., Navarro-Ocaña, A. & Carrillo-Medina, S. (2024). Gut microbiota: association with fiber intake, ultra-processed food consumption, sex, body mass index, and socioeconomic status in medical students. *Nutrients*, 16(23), 4241.
- Moubarac, J. C., Parra, D. C., Cannon, G. & Monteiro, C. A. (2014). Food classification systems based on food processing: significance and implications for policies and actions: a systematic literature review and assessment. *Current Obesity Reports*, 3, 256-72. <https://doi.org/10.1007/s13679-014-0092-0>
- Moubarac, J. C., Batal, M., Louzada, M. L., Martinez Steele, E. & Monteiro, C. A. (2017). Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite*, 108, 512-20. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.11.006>
- Okyar, S., Tosun, Ö., Bezdegümel, E., Küçükakça, B. N., Erattir, A., Karahan, H., Köse, E. ve Ekerbiçer, H. Ç. (2023). Ultra işlenmiş gıdaların yaygın etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 32(2), 68–82. <https://doi:10.17827/aktd.1123330>
- Özçalkap, R. (2022). 18-65 yaş arası yetişkin bireylerde ultra işlenmiş gıda tüketiminin astım ile ilişkisinin biyokimyasal parametreler ile araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Özdemir, A. ve Demirel, Z. B. (2017). Beslenme ve mikrobiyotaya ilişkisi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research 1 (Special Issue)*, 25-33.
- Özdemir, B. (2020). Gastronomi akımlarında sağlıklı mor yiyecekler. *GSI Journals Serie B: Advancements in Business and Economics*, 3(1), 16-30.

- Palacioğlu, T. (2022). Dünya gıda ticareti ve Türkiye. *Avrasya Dosyası Dergisi*, 13(2), 60-119.
- Palmer, C., Bik, E. M., DiGiulio, D. B., Relman, D. A. & Brown, P. O. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*, 5, e177.
- Pant, A., Maiti, T. K., Mahajan, D. & Das, B. (2023). Human gut microbiota and drug metabolism. *Microbial Ecology*, 86(1), 97–111.
- Pantazi, A. C., Balasa, A. L., Mihai, C. M., Chisnoiu, T., Lupu, V. V., Kassim, M. A. K., Mihai, L., Frecus, C. E., Chirila, S. I., Lupu, A., Andrusca, A., Ionescu, C., Cuzic, V. & Cambrea, S. C. (2023). Development of gut microbiota in the first 1000 days after birth and potential interventions. *Nutrients*, 15, 3647.
- Patel, S. H., Vaidya, Y. H., Patel, R. J., Pandit, R. J., Joshi, C. G. & Kunjadiya, A. P. (2017). Culture independent assessment of human milk microbial community in lactational mastitis. *Sci. Rep.*, 7, 7804.
- Pérez Izquierdo, O., Nazar Beutelspacher, A., Salvatierra Izaba, B., Pérez-Gil Romo, S. E., Rodríguez, L., Castillo Burguete, M. T. & Mariaca Méndez, R. (2012). Frequency of the consumption of industrialized modern food in the habitual diet in Mayan communities of Yucatan, Mexico. *Estudios Sociales (Hermosillo, Son.)*, 20(39), 155-84.
- Perry, R. J., Peng, L., Barry, N. A., Cline, G. W., Zhang, D., Cardone, R. L. & Shulman, G. I. (2016). Acetate mediates a microbiome–brain– β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*, 534(7606), 213-7.
- Rastall, R. A., Diez-Municio, M., Forssten, S. D., Hamaker, B., Meynier, A., Moreno, F. J., Respondek, F., Stahl, B., Venema, K. & Wiese, M. (2022). Structure and function of non-digestible carbohydrates in the gut microbiome. *Benef Microbes.*, 13(2), 95–168.
- Ray, K. (2018). Gut microbiota filling up on fibre for a healthy gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 15(2), 67.
- Rey-Mariño, A. & Francino, M. P. (2022). Nutrition, gut microbiota and allergy development in infants. *Nutrients*, 14, 4316.
- Riaz Rajoka, M. S., Shi, J., Mehwish, H. M., Zhu, J., Li, Q., Shao, D., Huang, Q. & Yang, H. (2017). Interaction between diet composition and gut microbiota and its impact on gastrointestinal tract health. *Food Sci Hum Wellness.*, 6(3), 121–30.
- Sadler, C. R., Grassby, T., Hart, K., Raats, M., Sokolović, M. & Timotijevic, L. (2021). Processed food classification: conceptualisation and challenges. *Trends in Food Science & Technology*, 112, 149-62.

- Sampson, T. R. & Mazmanian, S. K., (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 565-76.
- Schanche, M., Avershina, E., Dotterud, C., Øien, T., Storrø, O., Johnsen, R. & Rudi, K. (2015). High-resolution analyses of overlap in the microbiota between mothers and their children. *Current Microbiology*, 71(2), 283-90.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M. & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, 90(3), 859-904.
- Simpson, H. L. & Campbell, B. J. (2015). Dietary fibre–microbiota interactions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42, 158-79.
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D. I., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T. H., Bhutani, T. & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.*, 15(1), 1-17.
- Soty, M., Gautier-Stein, A., Rajas, F. & Mithieux, G. (2017). Gut-brain glucose signaling in energy homeostasis. *Cell Metabolism*, 25(6), 1231-42.
- Suez, J., Zmora, N., Zilberman-Schapira, G., Mor, U., Dori-Bachash, M., Bashiardes, S., Zur, M., Regev-Lehavi, D., Ben-Zeev Brik, R., Federici, S., Horn, M., Cohen, Y., Moor, A. E., Zeevi, D., Korem, T., Kotler, E., Harmelin, A., Itzkovitz, S., Maharshak, N., Shibolet, O., Pevsner-Fischer, M., Shapiro, H., Sharon, I., Halpern, Z., Segal, E. & Elinav, E. (2018). Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell*, 174(6), 1406-23.e16.
- Supe, U. R., Menghani, Y. R., Trivedi, R. V. & Umekar, M. J. (2022). Consumption of ultra-processed foods and their link with increasing risk of cancer. *GSCBiological and Pharmaceutical Sciences*, 20(03), 006-016.
- Swinburn, B. A., Sacks, G., Hall, K. D., McPherson, K., Finegood, D. T., Moodie, M. L. & Gortmaker, S. L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*, 378(9793), 804-14. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(11\)60813-1](https://doi.org/10.1016/S01406736(11)60813-1)
- Tamburini, S., Shen, N., Wu, H. C. & Clemente, J.C. (2016). The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med.*, 22, 713–22.
- Teunis, C., Nieuwdorp, M. & Hanssen, N. (2022). Interactions between tryptophan metabolism, the gut microbiome and the immune system as potential drivers of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic diseases. *Metabolites*, 12(6), 514. <https://doi.org/10.3390/metabo12060514>
- Thursby, E. & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823-36.

- Travinsky-Shmul, T., Beresh, O., Zaretsky, J., Griess-Fishheimer, S., Rozner, R., Kalev-Altman, R., Penn, S., Shahar, R. & Monsonego-Ornan, E. (2021). Ultra-processed food impairs bone quality, increases marrow adiposity and alters gut microbiome in mice. *Foods*, 10(12), 3107.
- Türkiye Cumhuriyeti Resmî Gazete, 2010. Veteriner hizmetleri, bitki sağlığı, gıda ve yem kanunu (Kanun No. 5996, Kabul Tarihi: 11/6/2010). <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5996.pdf>
- Ursell, L. K., Haiser, H. J., Treuren, W. V., Garg, N., Reddivari, L., Vanamala, J., Dorrestein, P. C., Turnbaugh, P. J. & Knight, R. (2014). The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology*, 146, 1470–6.
- Vaiserman, A., Romanenko, M., Piven, L., Moseiko, V., Lushchak, O., Kryzhanovska, N., Guryanov, V. & Koliada, A. (2020). Differences in the gut Firmicutes to Bacteroidetes ratio across age groups in healthy Ukrainian population. *BMC Microbiology*, 20(1), 221. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01903-7>
- Vaishnava, S., Behrendt, C. L., Ismail, A. S., Eckmann, L. & Hooper, L. V. (2008). Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proceedings Of The National Academy of Sciences*, 105, 20858-63.
- Wang, S., Ryan, C. A., Boyaval, P., Dempsey, E. M., Ross, R. P. & Stanton, C. (2020). Maternal vertical transmission affecting early-life microbiota development. *Trends in Microbiology*, 28, 28-45.
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D. & Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052), 105-8.
- Xie, R., Sun, Y., Wu, J., Huang, S., Jin, G., Guo, Z., Zhang, Y., Liu, T., Liu, X., Cao, X., Wang, B. & Cao, H. (2018). Maternal high fat diet alters gut microbiota of offspring and exacerbates dss-induced colitis in adulthood. *Front Immunol*, 9, 2608.
- Yalçın, T. ve Rakıçioğlu, N. (2018). Mikrobiyota beslenme ve sağlık. *Türkiye Klinikleri*, 9-25.
- Yang, L., Bajinka, O., Jarju, P. O., Tan, Y., Taal, A. M. & Ozdemir, G. (2021). The varying effects of antibiotics on gut microbiota. *AMB Express*, 11, 1-13.
- Yao, Y., Cai, X., Ye, Y., Wang, F., Chen, F. & Zheng, C. (2021). The role of microbiota in infant health: from early life to adulthood. *Front Immunol*, 12, 708472.

- Yılmaz, K. ve Karlı, K. (2023). Bağırsak mikrobiyotası ve gastrointestinal sistem hastalıklarında probiyotiklerin mikrobiyotaya etkisi. *Kastamonu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2(2), 29-41.
<https://doi.org/10.59778/sbfergisi.1314182>
- Yılmaz, M. S. (2023). Gıda ürünlerinin işlenme seviyelerine göre sınıflandırılması: nova sistemi ve ultra işlenmiş gıdaların insan sağlığı üzerine etkileri. *Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 4(2), 270-87.
- Yu, Y., Raka, F. & Adeli, K. (2019). The role of the gut microbiota in lipid and lipoprotein metabolism. *J Clin Med.*, 8(12), 2227.
- Zhao, J., Zhang, X., Liu, H., Brown, M. A. & Qiao, S. (2018). Dietary protein and gut microbiota composition and function. *Curr Protein Pept Sci.*, 20(2), 145–54.
- Zhu, A., Sunagawa, S., Mende, D. R. & Bork, P. (2015). Inter-individual differences in the gene content of human gut bacterial species. *Genome Biology*, 16(1), 1-13.
- Zhu, X., Han, Y., Du, J., Liu, R., Jin, K. & Yi, W. (2017). Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*, 8(32), 53829.
- Zucker, P. & Giedion, S. (1949). Mechanization takes command. A contribution to anonymous history. *Journal of Aesthetics and Art Criticism*, 7(3), 259.
<https://doi.org/10.2307/426667> 259



BÖLÜM 17

C Şekilli Kök Kanallarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Hande Kurşun¹

1. Giriş

Kök kanal tedavisinde başarımın sağlanabilmesi için, doğru tanı, uygun tedavi planlaması ve klinik deneyimin yanı sıra kök kanal anatomisi ve varyasyonları hakkında kapsamlı bir bilgi gereklidir (Melton ve ark., 1991). Kök kanal sisteminin bu tür varyasyonlarından biri C-şekilli kanal konfigürasyonudur. Bu yapı, kökün ve kök kanalının kesitsel anatomik konfigürasyonunun C harfi şeklinde olması nedeniyle bu şekilde adlandırılmaktadır (Rahimi ve ark., 2008). Kato ve Ziegler (2014), yaptıkları derleme çalışmasında; tarihte bu konu ile ilgili ilk çalışmanın 1911 yılında Keith ve Knowles tarafından Neandertal insan mandibular ikinci molar diş kökünde rastladıkları C-şekilli kanalı resmetmeleri ile ortaya konduğunu bildirmişlerdir. 1941 yılında ise Japon araştırmacıların bu morfolojiye sahip köklerden terminolojide “oluk-şekilli kök” ve kök kanallarından ise “C-kanal” olarak bahsettiklerini ifade etmişlerdir. 30 yıl sonra Cooke ve Cox (1979) isimli araştırmacıların bu varyasyonu klinik vaka serisi olarak gösterdikleri çalışmaları sonrasında “C-şekilli kanal” terimi kullanımı tüm dünyada yaygınlaşmıştır. Çok sayıda çalışma, bu varyasyonun ırksal yatkınlığını ortaya koymaktadır (Zheng ve ark., 2011; Jung ve ark., 2010). Literatürde C-şekilli kanal nadir rastlanan bir anatomik varyasyon olarak karşımıza çıkmakta ve görülme sıklığı coğrafyaya ve farklı etnik yapıya göre değişmektedir (Al-Fouzan, 2002; Haddad ve ark., 1999). Yapılan çalışmalarda Asya topluluklarında görülme sıklığı diğerlerine göre fazla olmakla beraber %45,5 gibi yüksek oranlar dahi rapor edilmiştir (Jin ve ark., 2006) Ülkemizde ise az sayıdaki çalışmalarda bu oran %4,1 ve %8,9 arasında tespit edilmiştir (Helvacıoğlu-Yigit ve Sinanoğlu, 2013; Demirbuga ve ark., 2013).

C şekilli kanal sistemlerine daha çok mandibular 2. Molar dişlerde rastlanılmaktadır (Manning, 1990). Öte yandan, maksiller ve mandibular molar, premolar ve lateral dişlerde de görüldüğü bildirilmiştir (De Moor., 2002; Yılmaz ve ark., 2006). C-şekilli kanalların bilateral görülme oranının %70–81 arasında olduğu bildirilmiştir (Zheng ve ark., 2011; Sabala ve ark., 1994). Bu açıdan çenenin diğer tarafında varyasyonun görüldüğü dişin simetriğinin de incelenmesi önerilmiştir (Fava ve ark., 2000) Öte yandan asimetric olarak, sadece bir tarafta

¹ Uzm. Dt. İstanbul Üniversitesi Endodonti AD, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0009-0006-5062-0242

bulunduğu vakalar da bildirilmiştir (He ve ark., 2010). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran yarı yarıya bulunmuştur (Helvacioğlu-Yigit ve Sinanoğlu, 2013). Singla ve Aggarwal (2010), maksiller ikinci molar dişin palatinal kanalında C-şekilli kanal konfigürasyonu saptadıklarını bildirmiştir. Ayrıca tip III radiküler oluğa sahip maksiller lateral kesici dişlerde de C-şekilli kanal anatomisinin bulunabileceği gösterilmiştir (Gu, 2011). C-şekilli kanal konfigürasyonu ile cinsiyet, yaş ve diş pozisyonu arasında bir ilişki bulunmadığı da belirtilmiştir (Sabala ve ark, 1994).

2. Etiyoloji

C-şekilli kanal anatomisinin tanımlanmasından bu yana, bu yapının oluşumuna ilişkin çeşitli etiyolojik nedenler öne sürülmüştür. Önceleri C-şekilli köklere sahip dişler taurodont dişlerle benzeştirilmiş; ancak bu tanıma uyan dişlerin tanımı zamanla değiştirilmiştir (Manning, 1990). Manning (1990), ayrı kanallara sahip C-şekilli anatomilerin, kanal duvarlarında dentin birikimine bağlı yaşa bağlı değişikliklerin sonucu olabileceğini ileri sürmüştür. Ancak, C-şekilli anatomili köklerde ayrı kanalların 40 yaş altındaki bireylerde de gözlenmesi nedeniyle bu teori geçerliliğini yitirmiştir (Al-Fouzan, 2002).

C-şekilli kanal konfigürasyonunun oluşumuna yönelik en açık açıklama, Hertwig epitel kök kılıfının füzyonundaki yetersizliktir (Orban ve Mueller 1929). Hertwig epitel kök kılıfının bukkal tarafta birleşmemesi lingual bir oluğun, lingual tarafta birleşmemesi ise bukkal bir oluğun oluşmasına yol açmaktadır (Manning, 1990). Dolayısıyla bu füzyon uniform değildir ve iki kökü birbirine bağlayan ince bir interradiküler bant meydana gelir (Barnett, 1986). Kılıfın hem bukkal hem de lingual tarafta birleşmemesi ise konik ya da prizmatik şekilli bir kökün oluşmasına neden olur (Manning, 1990). Kök kanalları arasındaki mesafenin az olduğu durumlarda füzyonun gerçekleşme olasılığı daha yüksektir (Jung, 2010). Önceleri Hertwig epitel kök kılıfının düzensiz füzyonu; radyasyon veya kimyasal etkileşim gibi travmatik faktörlere bağlanmış olsa da, ırksal yatkınlığın belgelenmesinin ardından bu durumun genetik kökenli olmasının daha olası olduğu kabul edilmiştir (Fischlschweiger ve Clausnitzer, 1988).

3. Anatomik Özellikler

C-şekilli kanala sahip kökler genellikle konik veya karemsi bir morfoloji sergiler ve bu yapı çoğunlukla mezial ile distal köklerin bukkal ya da lingual yüzeylerinden birinde gerçekleşen füzyonla ilişkilidir (Jerome, 1994). Füzyon hattı, ilgili yüzeyde oklüzo-apikal uzanım gösteren bir radiküler oluk şeklinde izlenirken karşı yüzey konveks bir görünüm sunar (Melton ve ark., 1991). Peiris ve ark. (2008), mandibular ikinci molarlardaki bu yapıyı “oluk” olarak tanımlamıştır. Bu dişlerde pulpa odası artmış apiko-oklüzal genişlik ve düşük

seviyeli bifurkasyon ile karakterizedir; buna bağı olarak derin ve alışılmadık bir pulpa tabanı mevcuttur (Barnett, 1986). Diş adını veren bağlantı oluğu, füzyon paternine bağı olarak bukkal ya da lingual tarafta kapalı olabilir: mezial ve distal köklerin bukkal füzyonunda C formu lingual tarafta, lingual füzyonunda ise bukkal tarafta kapanır (Weine, 1998). Kök kanal sistemi, kurondan apikale doğru geniş ve yelpaze biçimli bağlantılar içerebilir ve konfigürasyon kökün farklı seviyelerinde değişiklik gösterebilir. Örneğin sürekli bir C-şekilli kanal orta kök seviyesinde noktalı virgül formuna dönüşebilir ve apikal üçlüde yeniden sürekli C konfigürasyonuna geçebilir ya da bunun tersi bir varyasyon izlenebilir (Melton, 1991). Ayrıca özellikle apikal bölgede aksesuar ve lateral kanallar ile apikal delta oluşumları %11–41 oranında bildirilmiştir (Cheung ve ark., 2007). Kesit çalışmaları, C-şekilli kanallarda lingual duvarların bukkal duvarlara göre daha ince olduğunu ve en düşük dentin kalınlığının 0,26 mm'ye kadar düşebildiğini göstermiştir (Chai ve Thong, 2004). Bu belirgin anatomik varyasyon ve karmaşıklık, C-şekilli kanal sistemlerinin ayrıntılı biçimde sınıflandırılmasını gerekli kılmaktadır. C-şekilli premolar dişlerde ise kökün dış mezial-lingual yüzeyinde genellikle sığ veya derin radiküler oluklar bulunur (Lu ve ark., 2006). Bu oluklar çoğunlukla mine-sement sınırının yaklaşık 3 mm apikalinden başlar ve bazı olgularda apekse kadar uzanabilir. Ortalama 1,5 mm'ye ulaşabilen oluk derinliği, temizleme ve şekillendirme sırasında dentin kalınlığının korunması açısından klinik önem taşır (Fan ve ark., 2008).

Mandibular birinci premolarlarda C-şekilli kanal morfolojisi; yalnızca sürekli C-şekilli kanal, yalnızca yarım ay biçiminde bukkal kanal, her ikisinin birlikte bulunması veya C-şekilli kanalın C-şekilli olmayan bir kanal ile kesintiye uğraması şeklinde dört farklı varyasyon gösterebilir (Fan ve ark., 2012). Bu morfolojik çeşitlilik, klinik yaklaşımın olguya özgü planlanmasını gerektirir.

4. Tanı ve Teşhis

4.1. Radyolojik Değerlendirme

Kanal girişinde gözlenen bu morfolojinin kök boyunca kesintisiz bir “C” konfigürasyonunda devam edip etmediğini klinik olarak tahmin etmek güçtür; çünkü sistem, apikal yönde ilerledikçe farklı kesitsel paternler sergileyebilmektedir (Fan ve ark., 2007). Bu değişkenlik, tedavi öncesinde ayrıntılı radyografik incelemeyi gerekli kılmaktadır. Bununla birlikte, iki boyutlu radyografiler üzerinden kesitsel değerlendirme yapılması halen tartışmalıdır. Cooke ve Cox (1979), C-şekilli kanalların radyografik yöntemlerle güvenilir biçimde teşhis edilemeyeceğini ileri sürmüştür; Lambrianidis ve ark. (2001) ise 480 vakalık klinik serilerinde preoperatif radyografilerle yalnızca sınırlı sayıda olgunun belirlenebildiğini bildirmiştir. Buna karşılık Fan ve ark. (2004) ile Jerome (1994), uygun radyografik değerlendirme ile C-şekilli kanal varlığı ve

konfigürasyonunun saptanabileceğini ifade etmiştir. Ancak intraoral ve panoramik radyografilerin sağladığı bilgi kısıtlıdır; özellikle mezial ve distal kökleri birleştiren dentinin oldukça ince olması ya da kemik trabekülasyonunun yoğunluğu tanısal güçlük yaratabilmektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar, çalışma boyu tayini sırasında elde edilen radyografilerin tanı açısından daha değerli olabileceğini ve farklı açılardan alınan görüntülerin teşhis doğruluğunu artırabileceğini belirtmiştir (Lambrianidis ve ark.,2001; Kato ve Ziegler, 2014).

Radyografide kök füzyonunun izlenmesi C-şekilli kanal sistemini düşündüren önemli bir bulgu olarak kabul edilmekte (Jafarzadeh ve Wu, 2007) olup, Fan ve ark. (2004), bu sistemleri üç ayrı kategori altında sınıflandırmıştır. Tip I'de mezial ve distal ana kanalları birleştiren istmus çok ince olduğundan radyografide seçilemez ve sistem iki ayrı kanal gibi görünür. Tip II'de mezial ve distal kanallar apekse kadar bağımsız seyir göstererek yine iki ayrı kanal izlenimi verir. Tip III'te ise kanallardan biri apekse kadar belirgin bir yol izlerken, diğer kanal(lar) apikal üçlüde iki ana kök arasındaki birleşik "ağ" bölgesine çok yakın ya da bu bölgenin içinde ilerler; bu nedenle kanal radyografide oluğa açılıymuş gibi görünebilir. Tanısal doğruluk açısından Wang ve ark. (2012), radyografik değerlendirme ile mikroskop altında yapılan klinik muayenenin birlikte kullanılmasının (% 41,27), yalnızca radyografi (%34,64) veya yalnızca klinik muayeneye (% 39,18) kıyasla daha yüksek tanı oranı sağladığını bildirmiştir. Sinanoğlu ve Helvacıoğlu-Yiğit (2014) ise panoramik radyografilerde, klasik füzyon görünümüne ek olarak, konverjan bir radyografik siluet gösteren ancak anatomik olarak ayrı köklere sahip dişlerde de C-şekilli konfigürasyon olasılığının göz önünde bulundurulması gerektiğini bildirmiştir. İleri görüntüleme teknikleri değerlendirildiğinde, C-şekilli kanal sistemlerinin enine kesitsel özelliklerinin bilgisayarlı tomografi ile ayrıntılı biçimde analiz edilebildiği görülmektedir. Aksiyal düzlemde yapılan segmental incelemeler morfolojik varyasyonların daha net ortaya konmasını sağlamış; önceki yıllarda spiral BT ile gerçekleştirilen çalışmaların (Cimilli ve ark., 2005; Reuben ve ark., 2008) yerini günümüzde konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) temelli araştırmalar almıştır (Zheng ve ark., 2011; Helvacıoğlu-Yiğit ve Sinanoğlu, 2013).

4.2. Klinik Değerlendirme

C-şekilli anatomiye sahip dişlerin kron morfolojisi, tanıyı kolaylaştıracak belirgin bir özellik göstermemektedir. Bununla birlikte, bu dişlerin köklerinin lingual ya da bukkal yüzeyinde longitudinal bir radiküler oluk bulunabilmektedir (Fan ve ark., 2004). Söz konusu oluklar plak retansiyonuna bağlı olarak lokalize periodontal yıkıma zemin hazırlayabilir ve bazı olgularda ilk klinik ipucu olarak karşımıza çıkabilir (Gulabivala ve ark., 2002). Radyografik değerlendirmenin güçlüğü nedeniyle bazı araştırmacılar, C-şekilli kanal sistemlerinin kesin tanısının ancak pulpa odasına giriş sonrasında konulabileceğini bildirmiştir (Lambrianidis ve ark., 2001). Pulpa tabanı morfolojisi ise, sürekli C-şekilli bir orifis görünümünden, Min ve ark. (2006) tarafından tanımlanan sınıflamaya göre C-şekilli olmayan taban konfigürasyonlarına kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Operasyon mikroskobu altında C-şekilli bir kanal orifisinin gözlenmesi, bu morfolojinin kök boyunca aynı şekilde devam ettiği anlamına gelmemektedir. Fan ve ark. (2004), mandibular ikinci molarların C-şekilli kanal sistemi olarak değerlendirilebilmesi için üç kriterin birlikte bulunması gerektiğini belirtmiştir: (i) köklerin füzyon göstermesi, (ii) kökün lingual veya bukkal yüzeyinde longitudinal bir oluğun varlığı ve (iii) en az bir kesitte Fan'ın anatomik sınıflamasına göre C1, C2 veya C3 konfigürasyonunun saptanması.

Tanısal açıdan çalışma boyu radyografilerinin, preoperatif veya final radyografilere kıyasla daha fazla bilgi sağlayabileceği bildirilmiştir (Lambrianidis ve ark., 2001). Gerçek C-şekilli kanallarda, yani orifisten apeksine kadar uzanan tek ve devamlı bir kanal varlığında, enstrümanın mezialden distale doğru herhangi bir engelle karşılaşmadan ilerletilebilmesi mümkündür (Gulabivala ve ark., 2002). “Noktalı virgöl” tipindeki konfigürasyonda ise belirgin bir ana kanal ile buna eşlik eden bukkal veya lingual C-şekilli uzantı bulunmakta; C'nin herhangi bir noktasından yerleştirilen enstrüman distal foramene ulaşabilmekte ve kanalın tüm uzanımı boyunca ilerleyebilmektedir (Ricucci ve ark., 1996). Klinik olarak enstrümanlar kanal içinde merkezlenmiş hissedilse de, radyografik değerlendirmede apeks düzeyinde birbirine yaklaşmış ya da furkasyon bölgesinden çıkıyormuş gibi izlenebilir. Bu durum perforasyonun ayırt edilmesini güçleştirerek klinik yorumlamada tereddüt oluşturabilmektedir (Chai ve Thong, 2004). Yang ve ark. (1998), C-şekilli kanal varlığında giriş kavitesinde Melton sınıflamasının ilk iki tipinin gözlenebileceğini bildirmiştir. Min ve ark. (2006) ise mikro bilgisayarlı tomografi kullanarak yaptıkları incelemede pulpa odası morfolojisini dört kategori altında değerlendirmiş ve C-şekilli olmayan giriş konfigürasyonlarının da bu dişlerde görülebileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca, kanal orifislerinin

lokalizasyonunda fiberoptik transilüminasyon tekniğinin C-şekilli kanal sisteminin ayırt edilmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (Jerome, 1994).

5. Tedavi Yaklaşımı

C-şekilli kanallarda aksesuar ve lateral kanallar ile apikal delta gibi kanal düzensizliklerinin yüksek oranda bulunması, tüm kanal sisteminin yeterli şekilde temizlenmesini ve sızdırmaz biçimde doldurulmasını zorlaştırmaktadır (Cheung ve ark., 2007). Bu kanallardaki geniş istmuslar ve sınırlı yüzey alanı, geleneksel el aletleriyle yapılan enstrümantasyon teknikleriyle tam bir debridmanı engellemekte ve bu durum kök kanal tedavisinin başarısızlığına yol açabilmektedir (Melton ve ark., 1991). Bu nedenle, C-şekilli kanalların başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için kanalların dikkatli bir şekilde lokalize edilmesi ve müzakere edilmesi ile pulpa dokusunun titiz mekanik ve kimyasal debridmanının gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Jin ve ark., 2006).

5.1. Kanalların Lokalizasyonu ve Müzakeresi

C-şekilli konfigürasyona sahip dişlerde, tüm kanal sisteminin lokalizasyonunu ve müzakeresini kolaylaştırmak amacıyla giriş kavitesi tasarımında modifikasyonlar gerekebilmektedir (Kottoor ve ark., 2011). Orifis sürekli C-şekilli veya mezial-bukkal–distal ark formunda olduğunda kanal sayısı bir ile üç arasında değişebilir; orifis oval veya yassı olduğunda kanal sayısı bir ya da iki olabilir; orifis yuvarlak olduğunda ise orifisin altında genellikle yalnızca tek bir kanal bulunmaktadır (Min ve ark., 2006). Buna göre, sürekli C-şekilli bir orifiste başlangıçta biri her iki uçta ve biri ortada olmak üzere üç adet başlangıç eğesi yerleştirilir. Orifisin oval olduğu durumlarda, orifisin her iki ucuna birer adet olmak üzere iki eğe; yuvarlak orifislerde ise tek bir başlangıç eğesi yerleştirilir (Fan ve ark., 2009). Pulpa odasında bulunan kalsifikasyonlar, kanal sisteminin C-şekilli yapısını maskeleyebilir. Bu gibi durumlarda, ilk aşamada ayrı gibi görünen birden fazla orifis, ileri enstrümantasyonla birbirine bağlanabilir (Gulabivala ve ark., 2002). Ayrıca bifurkasyon, dentin füzyonu ve eğrilikler nedeniyle bazı kanalların gözden kaçma olasılığı da bulunmaktadır (Fan ve ark., 2009). Bu düzensizliklerin atlanmaması için, apikalinde küçük ve ani bir eğim verilmiş 8, 10 veya 15 numara K-tipi eğeler gibi küçük boyutlu endodontik aletlerle eksplorasyon yapılması önerilmektedir (Min ve ark., 2006).

5.2. Temizleme ve Şekillendirme

C-şekilli kanal sistemindeki tüm düzensizliklere erişebilmek amacıyla, yarık şeklindeki orifis bölümü Gates-Glidden frezleri ile genişletilebilir (Walid, 2000). Ancak C1 (sürekli C tipi) ve C2 (noktalı virgül tipi) konfigürasyonlarında istmus daima dar olduğundan, preparasyon sırasında perforasyondan kaçınmak için dikkatli olunmalıdır (Fan ve ark., 2004). Bu dar ve birbirine bağlanan istmus

bölgelerinde Gates-Glidden frezlerinin kullanılmaması; temizliğin 25 numara veya daha küçük enstrümanlarla yapılması önerilmektedir (Jafarzadeh ve Wu, 2007). C-şekilli kanalların özellikle daha ince olan lingual duvarlarında, temizleme ve şekillendirme sırasında kök perforasyonu riski yüksektir. Bu nedenle, sıklıkla mezial-lingual duvarlarda bulunan tehlikeli bölgelerden kaçınmak amacıyla Abou-Rass ve ark. tarafından tanımlanan antikurvatür eğeleme tekniği önerilmiştir (Chai ve Thong, 2004). Bununla birlikte Jin ve ark. (2006), C-şekilli kanallarda oluk bölgesindeki diş dokusunun, normal mandibular ikinci molarlardaki tehlikeli bölgeye kıyasla daha kalın olduğunu ve bu çalışmanın sınırları dâhilinde C-şekilli kanalların strip perforasyona diğer dişler kadar dirençli olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, radiküler oluk bölgesinde ince dentin duvarları sergileyen C-şekilli mandibular premolar dişlerde, temizleme ve şekillendirme sırasında strip perforasyonunu önlemek için son derece dikkatli olunmalıdır (Fan ve ark., 2012).

C-şekilli kök kanallarında temizleme prosedürlerinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Nikel-titanyum döner aletlerin bu kanallarda güvenli olduğu bildirilmiş olsa da, apikal genişletmenin 30 numara (0,06 koniklikte) boyutunun üzerine çıkarılması önerilmemektedir (Cheung ve Cheung, 2008). NiTi döner alet enstrümantasyonu sonrasında, K- veya H-tipi eğeler kanala pasif olarak yerleştirilebilir ve klinik uygulamada daha iyi bir debridman sağlamak amacıyla dolgu işlemi özellikle istmus bölgelerine yönlendirilebilir (Yin ve ark., 2010). Son yıllarda geliştirilen self-adjusting file (SAF) sisteminin, C-şekilli kanalların şekillendirilmesinde ProTaper sistemine kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir (Solomonov ve ark., 2012). Kanal boşluğunun geniş yüzey alanı nedeniyle, intrakanal enstrümanların bu sürekliliğin tüm bölümlerine ulaşarak yeterli debridman sağlaması güçtür; bu durum irrigasyon prosedürlerini daha da önemli hâle getirmektedir (Weine, 1998). C-şekilli kanal sisteminin döner aletlerle temizlenmesi sırasında ultrasonik irrigasyonla desteklenmesi önerilmektedir (Cheung ve Cheung, 2008). Sonik ve ultrasonik aktivasyonun yanı sıra, C-şekilli kök kanal sistemlerinin tedavisinde kimyasal dezenfektanların kullanımının önemi özellikle vurgulanmaktadır (Yin ve ark., 2010). Bazı yazarlar, 7–10 gün süreyle kalsiyum hidroksitin intrakanal medikament olarak kullanılmasını önermiştir (Walid, 2000; Ricucci ve ark., 1996). Mandibular premolar dişlerde C-şekilli kanal konfigürasyonunun yönetimi açısından, tedaviyi güçleştiren birçok komplikasyon mevcuttur. Anatomik olarak mandibular birinci premoların çapı ve genişliği, mandibular ikinci molarlara kıyasla belirgin şekilde daha küçüktür. Mandibular birinci premoların küçük boyutları, mandibular ikinci molarların aksine apikal bölgede yer alan kompleks kök kanal sistemine koronal erişimi sınırlamaktadır (Lu ve ark., 2006).

5.3. Obtürasyon

C-şekilli kanalların kök kanal sistemi içerisindeki çok sayıda anatomik karmaşıklık nedeniyle, üç boyutlu bir dolgunun elde edilmesi güç olabilir. Soğuk kondensasyon tekniğinin tercih edilmesi durumunda, kondensasyon aletlerinin birden fazla bölgede daha derin penetrasyonu gerekmektedir (Weine, 1998). C-şekilli kanallarda master konların doğru şekilde yerleştirilmesini sağlamak amacıyla Barnett (1986), mezial kanaldaki master kon yerleştirilmeden önce kanalın en distal bölümüne geniş çaplı bir eğe yerleştirilmesini önermiştir. Daha sonra bu eğe geri çekilerek distal kanalın master konisi yerleştirilmekte ve ardından C-şekilli kanalın orta bölümüne aksesuar konlar eklenmektedir.

Çalışmalar, temizleme ve şekillendirme sonrasında kanallar çevresinde kalan dentin kalınlığının genellikle 0,2–0,3 mm olduğunu göstermektedir. Obtürasyon sırasında oluşan kondensasyon kuvvetleri, dentin duvarlarının direncini aşarak kök kırığına veya kök perforasyonuna yol açabilmektedir (Gao ve ark., 2006; Jafarzadeh ve Wu, 2007). Bu açıdan, termoplastik gutta-perka teknikleri daha avantajlı olabilir. Bu tekniklerin amacı, gutta-perka ve sealer'ı hidrolik kuvvetler yardımıyla kök kanal sistemi içine yönlendirmektir (Ruddle, 1992).

Ancak C-şekilli kanallarda hidrolik kuvvetler belirgin şekilde azalabilmekte ve aşağıdaki nedenlerle obtürasyon kalitesi ciddi şekilde olumsuz etkilenebilmektedir:

(i) sıklıkla şekillendirilmemiş diverjan alanların bulunması ve bu bölgelerin dolgu materyalinin akışına direnç göstermesi

(ii) ana C-şekilli kanallar arasında bağlantıların bulunması nedeniyle, apikal tutunma (tug-back) bölgesi ile kompaksiyon seviyesi arasında hapsolmesi gereken dolgu materyalinin bir kanaldan diğerine geçebilmesi.

Walid (2000) tarafından tanımlanan teknik, bu sorunların üstesinden gelmeyi amaçlamaktadır. Bu teknikte ana konlar C-şekilli kanala eş zamanlı olarak yerleştirilir. Daha sonra geniş bir plugger, ısıtılmış ana konlardan birinin üzerine yerleştirilirken, diğer master kon daha küçük bir plugger ile aşağıya doğru kondanse edilir. Bu işlem, dolgu materyalinin kanallar arasında geçişine karşı direnç oluşturur. Küçük plugger yerinde tutulurken diğer kon kondanse edilir; bu da dolgu materyali üzerinde karşı basınç oluşturarak sızdırmazlığı artırır.

Ordinola-Zapata ve ark. (2009), Maggiore'nin modifiye MicroSeal tekniği ile doldurulmuş C-şekilli kanallarda gutta-perka dolgu alanını radyografik özellikler açısından incelemiş ve apikal üçlünün daha az başarılı şekilde doldurulduğunu bildirmiştir. Araştırmacılar ayrıca, 60° açılı C2 kanalların, 120° veya 150° açılı C2 kanallara kıyasla daha kolay doldurulabildiği sonucuna varmışlardır.

KAYNAKLAR

- Al-Fouzan KS. C-shaped root canals in mandibular second molars in a Saudi Arabian population. *Int Endod J* 2002; 35: 499-504.
- Barnett, F. (1986). Mandibular molars with C-shaped canal. *Endodontics & Dental Traumatology*, 2(2), 79–81.
- Chai, W. L., & Thong, Y. L. (2004). Cross-sectional morphology and minimum canal wall widths in C-shaped roots of mandibular molars. *Journal of Endodontics*, 30, 509–512.
- Cheung, G. S., Yang, J., & Fan, B. (2007). Morphometric study of the apical anatomy of C-shaped root canal systems in mandibular second molars. *International Endodontic Journal*, 40, 239–246.
- Cheung, L. H., & Cheung, G. S. (2008). Evaluation of a rotary instrumentation method for C-shaped canals with micro-computed tomography. *Journal of Endodontics*, 34, 1233–1238.
- Cimilli, H., Cimilli, T., Mumcu, G., Kartal, N., & Wesselink, P. (2005). Spiral computed tomographic demonstration of C-shaped canals in mandibular second molars. *Dentomaxillofacial Radiology*, 34, 164–167.
- Cooke HG, 3rd, Cox FL. C-shaped canal configurations in mandibular molars. *J Am Dent Assoc* 1979; 99: 836-839.
- Demirbuga S, Sekerci AE, Dincer AN, Cayabatmaz M, Zorba YO. Use of cone-beam computed tomography to evaluate root and canal morphology of mandibular first and second molars in Turkish individuals. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18: e737-744.
- De Moor RJ. C-shaped root canal configuration in maxillary first molars. *Int Endod J* 2002; 35: 200-208.
- Fan, B., Cheung, G. S., Fan, M., Gutmann, J. L., & Fan, W. (2004). C-shaped canal system in mandibular second molars: Part II—Radiographic features. *Journal of Endodontics*, 30, 904–908.
- Fan, B., Yang, J., Gutmann, J. L., & Fan, M. (2008). Root canal systems in mandibular first premolars with C-shaped root configurations. Part I: Microcomputed tomography mapping of the radicular groove and associated root canal cross-sections. *Journal of Endodontics*, 34, 1337–1341.
- Fan, B., Min, Y., Lu, G., Yang, J., Cheung, G. S., & Gutmann, J. L. (2009). Negotiation of C-shaped canal systems in mandibular second molars. *Journal of Endodontics*, 35, 1003–1008.

- Fan, B., Ye, W., Xie, E., Wu, H., & Gutmann, J. L. (2012). Three-dimensional morphological analysis of C-shaped canals in mandibular first premolars in a Chinese population. *International Endodontic Journal*, *45*, 1035–1041.
- Fan, W., Fan, B., Gutmann, J. L., & Cheung, G. S. (2007). Identification of C-shaped canal in mandibular second molars. Part I: Radiographic and anatomical features revealed by intraradicular contrast medium. *Journal of Endodontics*, *33*, 806–810.
- Fava LR, Weinfeld I, Fabri FP, Pais CR. Four second molars with single roots and single canals in the same patient. *Int Endod J* 2000; *33*: 138-142.
- Fischlschweiger, W., & Clausnitzer, E. (1988). Root formation in molar teeth of the CD-1 mouse. *Journal of Endodontics*, *14*(4), 163–168.
- Gao, Y., Fan, B., Cheung, G. S., Gutmann, J. L., & Fan, M. (2006). C-shaped canal system in mandibular second molars part IV: 3-D morphological analysis and transverse measurement. *Journal of Endodontics*, *32*, 1062–1065.
- Gu, Y. (2011). A micro-computed tomographic analysis of maxillary lateral incisors with radicular grooves. *Journal of Endodontics*, *37*(6), 789–792.
- Gulabivala, K., Opananon, A., Ng, Y. L., & Alavi, A. (2002). Root and canal morphology of Thai mandibular molars. *International Endodontic Journal*, *35*(1), 56–62.
- Haddad GY, Nehme WB, Ounsi HF. Diagnosis, classification, and frequency of C-shaped canals in mandibular second molars in the Lebanese population. *J Endod* 1999; *25*: 268-271.
- He W, Wei K, Chen J, Yu Q. Endodontic treatment of maxillary first molars presenting with unusual asymmetric palatal root morphology using spiral computerized tomography: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; *109*: e55- 59.
- Helvacioğlu-Yigit, D., & Sinanoğlu, A. (2013). Use of cone-beam computed tomography to evaluate C-shaped root canal systems in mandibular second molars in a Turkish subpopulation: A retrospective study. *International Endodontic Journal*, *46*(11), 1032–1038.
- Jerome, C. E. (1994). C-shaped root canal system: Diagnosis, treatment and restoration. *General Dentistry*, *42*, 424–427.
- Jin GC, Lee SJ, Roh BD. Anatomical study of C-shaped canals in mandibular second molars by analysis of computed tomography. *J Endod* 2006; *32*: 10-13.
- Jung, H. J., Lee, S. S., Huh, K. H., Yi, W. J., Heo, M. S., & Choi, S. C. (2010). Predicting the configuration of a C-shaped canal system from panoramic radiographs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *109*(1), e37–e41.

- Kato A, Ziegler A, Higuchi N, *et al.* Aetiology, incidence and morphology of the C-shaped root canal system and its impact on clinical endodontics. *Int Endod J* 2014.
- Kottoor, J., Velmurugan, N., Ballal, S., & Roy, A. (2011). Four-rooted maxillary first molar having C-shaped palatal root canal morphology evaluated using cone-beam computerized tomography: A case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 111, e41–e45.
- Lambrianidis, T., Lyroudia, K., Pandelidou, O., & Nicolaou, A. (2001). Evaluation of periapical radiographs in the recognition of C-shaped mandibular second molars. *International Endodontic Journal*, 34, 458–462.
- Lu, T. Y., Yang, S. F., & Pai, S. F. (2006). Complicated root canal morphology of mandibular first premolar in a Chinese population using the cross section method. *Journal of Endodontics*, 32, 932–936.
- Manning SA. Root canal anatomy of mandibular second molars. Part II. C-shaped canals. *Int Endod J* 1990; 23: 40-45.
- Melton DC, Krell KV, Fuller MW. Anatomical and histological features of C-shaped canals in mandibular second molars. *J Endod.* 1991;17:384–8.
- Min, Y., Fan, B., Cheung, G. S., Gutmann, J. L., & Fan, M. (2006). C-shaped canal system in mandibular second molars Part III: The morphology of the pulp chamber floor. *Journal of Endodontics*, 32(12), 1155–1159.
- Orban, B., & Mueller, E. (1929). The development of bifurcation of multirrooted teeth. *Journal of the American Dental Association*, 16, 297–319.
- Ordinola-Zapata, R., Bramante, C. M., de Moraes, I. G., Bernardineli, N., Garcia, R. B., & Gutmann, J. L. (2009). Analysis of the gutta-percha filled area in C-shaped mandibular molars obturated with a modified MicroSeal technique. *International Endodontic Journal*, 42, 186–197.
- Peiris, H. R., Pitakotuwage, T. N., Takahashi, M., Sasaki, K., & Kanazawa, E. (2008). Root canal morphology of mandibular permanent molars at different ages. *International Endodontic Journal*, 41, 828–835.
- Rahimi S, Shahi S, Lotfi M, Zand V, Abdolrahimi M, Es'haghi R. Root canal configuration and the prevalence of C-shaped canals in mandibular second molars in an Iranian population. *J Oral Sci.* 2008;50:9–13.
- Reuben, J., Velmurugan, N., & Kandaswamy, D. (2008). The evaluation of root canal morphology of the mandibular first molar in an Indian population using spiral computed tomography scan: An in vitro study. *Journal of Endodontics*, 34, 212–215.
- Ricucci, D., Pascon, E. A., & Langeland, K. (1996). Long-term follow-up on C-shaped mandibular molars. *Journal of Endodontics*, 22, 185–187.

- Ruddle, J. C. (1992). Three-dimensional obturation of the root canal system. *Dentistry Today*, 11, 28, 30–33, 39.
- Sabala, C. L., Benenati, F. W., & Neas, B. R. (1994). Bilateral root or root canal aberrations in a dental school patient population. *Journal of Endodontics*, 20(1), 38–42.
- Sinanoglu, A., & Helvacioğlu-Yigit, D. (2014). Analysis of C-shaped canals by panoramic radiography and cone-beam computed tomography: Root-type specificity by longitudinal distribution. *Journal of Endodontics*, 40, 917–921.
- Singla, M., & Aggarwal, V. (2010). C-shaped palatal canal in maxillary second molar mimicking two palatal canals diagnosed with the aid of spiral computerized tomography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 109(6), e92–e95.
- Solomonov M, Paqué F, Fan B, Eilat Y, Berman LH. The challenge of C-shaped canal systems: A comparative study of the self-adjusting file and ProTaper. *J Endod*. 2012;38:209–14.
- Wang, Y., Guo, J., Yang, H. B., Han, X., & Yu, Y. (2012). Incidence of C-shaped root canal systems in mandibular second molars in the native Chinese population by analysis of clinical methods. *International Journal of Oral Science*, 4, 161–165.
- Walid, N. (2000). The use of two pluggers for the obturation of an uncommon C-shaped canal. *Journal of Endodontics*, 26, 422–424.
- Weine, F. S. (1998). The C-shaped mandibular second molar: Incidence and other considerations. *Journal of Endodontics*, 24, 372–375.
- Yang, Z. P., Yang, S. F., Lin, Y. C., Shay, J. C., & Chi, C. Y. (1988). C-shaped root canals in mandibular second molars in a Chinese population. *Endodontics & Dental Traumatology*, 4, 160–163.
- Yilmaz Z, Tuncel B, Serper A, Calt S. C-shaped root canal in a maxillary first molar: a case report. *Int Endod J* 2006; 39: 162-166.
- Yin, X., Cheung, G. S., Zhang, C., Masuda, Y. M., Kimura, Y., & Matsumoto, K. (2010). Micro-computed tomographic comparison of nickel-titanium rotary versus traditional instruments in C-shaped root canal system. *Journal of Endodontics*, 36, 708–712.
- Zheng Q, Zhang L, Zhou X, et al. C-shaped root canal system in mandibular second molars in a Chinese population evaluated by cone- beam computed tomography. *Int Endod J* 2011; 44: 857-862.



BÖLÜM 18

Endodonti-Maksiller Sinüs İlişkisi: Odontojenik Maksiller Sinüzit Olgularının Teşhisi, Tedavisi ve İatrojenik Riskler

Elifnur Atabay¹

Giriş

Üst çene özellikle küçük azı ve büyük azı dişlerinin kök uçları; maksiller sinüs tabanı ile oldukça yakın, hatta bazen iç içe geçmiş bir anatomik ilişki içerisindedir. Bu yakınlık derecesi bireyden bireye farklılık göstermekle birlikte; bazı olgularda kök uçları ile sinüs mukozası (Schneiderian membranı) arasında bir kemik tabakası bulunurken, bazılarında kökler sadece ince bir kortikal kemik veya yalnızca periost ile sinüsten ayrılır (Lang, 1989). İşte bu kritik anatomik komşuluk, dişte meydana gelen bir periapikal patolojinin doğrudan sinüs boşluğuna yayılmasına zemin hazırlar. Bu durum maksiller sinüste periapikal osteoperiostit, periapikal mukozit veya odontojenik maksiller sinüzit tablolarına dönüşebilir (Bauer, 1943). Aynı zamanda; Ingle (Ingle, 1965), maksiller sinüs tabanı ile inflamatuvar lezyonlar arasındaki yakın ilişkinin kronik sinüzit gelişimiyle sonuçlandığını saptamıştır. Odontojenik maksiller sinüzit (OMS), rinosinüzitten farklı olarak genellikle unilateral seyretme eğilimindedir.

Diş hekimliği literatüründe, periapikal inflamasyonun maksiller sinüse yayılımı konusunda birçok çalışma mevcuttur (Bauer, 1943; Selden, 1977, 1989, 1999). Stafne (Stafne, 1963) gerçek insidansı tam olarak belirlemek zor olsa da sinüzit vakalarının %15-75 oranında dental bir nedene bağlı olarak geliştiğini düşünmektedir. Ayrıca, maksiller sinüzit semptomları endodontik hastalık kaynaklı ağrılara oldukça benzemektedir; bu nedenle maksiller posterior bölgedeki ağrılarla ilgilenirken dikkatli bir ayırıcı tanı yapılması esastır (Schwartz et al., 1992).

1. Paranasal Sinüslerin Yapısı

Paranasal sinüsler; nazal kavite ile ostiumlar aracılığıyla bağlantılı, mukoza ile kaplı hava dolu boşluklardır. Maksiller, frontal, etmoid ve sfenoid olmak üzere dört çift paranasal sinüs bulunmaktadır. Bu yapılar solunan havanın ısıtılması, nemlendirilmesi, sesin rezonansının sağlanması ve kafatası ağırlığının azaltılması

¹ Uzm. Dt. İstanbul Üniversitesi Endodonti AD, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0009-0004-8828-530X

gibi fonksiyonel rollere sahiptir. İç yüzeyleri; silli silindirik yalancı çok katlı epitel ve savunma mekanizmasında kritik rol oynayan goblet hücrelerinden oluşan Schneiderian membranı adı verilen bir zar ile kaplıdır (Peterson et al., 1984). Goblet hücrelerinin ürettiği mukus; toz, bakteri ve virüsleri filtreleyerek bağışıklık sistemine katkıda bulunur. Bu mukus, savunma sistemi elemanları açısından zengin olup toz, bakteri ve virüs gibi partikülleri yakalayarak filtreler; böylece bağışıklık sistemine ve hava filtrasyonuna katkıda bulunur. Siller, koordineli ve ritmik dalga benzeri hareketleriyle mukusu ostiuma doğru iletir; buradan da nazofarenkse taşınır (Bailey et al., 2006).

2. Maksiller Sinüs Anatomisi

Paranasal sinüsler arasında en büyük, gelişimi en erken tamamlanan ve enfeksiyona en yatkın olanı antrum olarak da bilinen maksiller sinüslerdir. Yaşamın erken evrelerinde eliptik bir yapıya sahipken gelişim tamamlandıktan sonra piramidal bir şekle dönüşür (Koch, 1930). Yetişkinlerde ortalama hacmi 15 ml'dir (Bailey et al., 2006).

Tabanı alveolar çıkıntılarla; medial duvarı, nazal kavitenin lateral duvarıyla; tavanı orbital tabanla; arka duvarı ise infratemporal fossayla komşudur ve apeksi zigomaya doğru uzanır. İç yüzeyi Schneiderian membranı ile kaplıdır. Ostiumu ise, infundibulum aracılığıyla burun boşluğunun orta meatusundaki semilunar hiatustan drene olur (Bailey et al., 2006).

Maksiller sinüs tabanı, alveoler çıkıntılarla uyumludur ve sinüsün normalden daha fazla hava içermesi nedeniyle hacim olarak genişleyerek diş köklerine doğru uzanması 'Pnömatizasyon' olarak adlandırılmaktadır. Sinüsün aşırı pnömatizasyonu durumunda, büyük azı ve küçük azı dişlerinin kökleri maksiller sinüs içine doğru çıkıntı yapabilir ve arada yalnızca ince bir kemik tabaka ya da mukoza kalabilir (Lang, 1989). Bu durumda alveoler reses adı verilen bir yapı oluşur. Alveoler reses toplumun yüzde %50'si gibi yaygın bir oranda bulunmaktadır. Bu durumda maksiller sinüsün tabanı, üst küçük azı ve büyük azı dişlerin kökleriyle komşuluk yapar; bu durum en çok ikinci küçük azı ile büyük azı grubunda izlenir. Her ne kadar yaygın olmasa da, sinüsün anterior yönde genişleyerek kanin dişinin kök hizasına kadar ulaştığı varyasyonlara da rastlamak mümkündür (Schuh et al., 1984). Sinüs pnömatizasyonunun birçok farklı nedeni olabilir (Hauman et al., 2002):

- Üst büyük azı diş çekimi
- Yaşla birlikte alveoler kemiğin rezorpsiyon
- Anatomik veya gelişimsel faktörler
- Kronik sinüzit.

1. Maksiller Sinüzit Patofizyolojisi ve Sınıflandırma

Sinüs hastalığının patofizyolojisi üç faktörle ilişkilidir: ostiumların açıklığı, sillerin fonksiyonu ve nazal sekresyonların kalitesi (Bailey et al., 2013).

Etmoid, maksiller ve frontal sinüslerin drenajının son kanalını Osteomeatal kompleks (OMC) oluşturur. Bu bölgenin tıkanması sonucu drenaj engellenir ve ostiumda tıkanıklık meydana gelir. Bu tıkanıklık, sinüs hastalıklarının başlıca nedenidir. Tıkanıklığın en yaygın nedeni ise; alerji ya da mikroorganizmalara karşı gelişen inflamatuvar mukozal ödemdir. Septum deviasyonu veya polip gibi anatomik engeller ya da yabancı cisimler de tıkanıklığa neden olabilir (Ugincius et al., 2006).

Tıkanıklık meydana geldiğinde, normalde ostiumlar aracılığıyla dışarı atılan mukus, sinüs boşluklarında birikerek durgunlaşır ve yoğunlaşır. Sinüs havalanmasının azalması ve salguların durgunlaşması, oksijen konsantrasyonunun düşmesine ve pH'nın azalmasına yol açarak bakterilerin çoğalması için elverişli bir ortam oluşturur. Hastalık ilerledikçe silyalar ve epitel hasar görür; mukozal kalınlaşma artar ve daha ciddi bir tıkanıklık oluşur (Simuntis et al., 2014; Ugincius et al., 2006).

Güncel literatürde, paranazal ve nazal boşlukların birbiriyle devamlı örtücü membranı ve benzer tedavi yanıtları nedeniyle "sinüzit" ve "rinosinüzit" terimi birbirinin yerine kullanılmaktadır. Hastalık süresine göre rinosinüzit şu şekilde sınıflandırılır (Simuntis et al., 2014):

- **Akut Rinosinüzit:** 4 haftadan kısa sürer, ani başlar ve şiddetli semptomlarla seyrederek; fakat hastaların çoğu kendiliğinden iyileşir veya tedaviye iyi yanıt verir
- **Subakut Rinosinüzit:** 4 ila 12 hafta arası süren akut formun devamıdır.
- **Tekrarlayan Akut Rinosinüzit:** Bir yıl içinde dört veya daha fazla akut rinosinüzit yaşanmasıdır.
- **Kronik Rinosinüzit:** 12 haftadan uzun süredir çözilemeyen olgulardır. Genellikle daha hafif semptomlarla seyrederek ve tedavisi daha zordur. Mukozal epitel aşırı büyüyerek polip ya da kist yapısına dönüşebilir.

Tüm formlarının tedavisi ise drenajın yeniden sağlanması ve sürdürülmesine bağlıdır.

2. Maksiller Sinüzit

Maksiller sinüzit, çoğunlukla en önemli semptomlardan biri olan burun tıkanıklığı ve nefes almada güçlüklerle başlar. Baş ağrısı ve basınç, pürülan akıntı, öksürük, ateş, yorgunluk, üst çene büyük azı dişlerine yansıyan ağrı ve ağız kokusu semptomlarıyla seyrederek. Pürülan akıntı, sinüs enfeksiyonunun önemli bir bulgusu olarak kabul edilir (Lin, Wang, Wang, Chen, Zhang, Sun, Yan, Pan,

Zhu, Yang, et al., 2024). Bulgular çoğunlukla çift taraflıdır. Tanı; klinik muayene, hastanın öyküsü, BT taramaları ve daha ileri olgularda endoskopi yoluyla konur (Hauman et al., 2002).

Maksiller sinüs enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan sinüs ağrısı, hastalar tarafından sıklıkla diş ağrısı olarak algılanır. Bu nedenle ayırıcı tanının yapılması oldukça önemlidir. Ayrıca, rinosinüzite bağlı ağrıyı maksiller odontojenik sinüzitten ayırt etmek, klinisyenlerin karşılaştığı en zor tanısal zorluklardan biridir (Lin, Wang, Wang, Chen, Zhang, Sun, Yan, Pan, Zhu, & Yang, 2024).

3. Maksiller Sinüs İle Üst Çene Büyük Azı Dişlerinin İlişkisi

Maksiller sinüzit ağrısının üst çene büyük azı dişlerine yansması; çoğunlukla diş ağrısı olarak algılanır ve bu durum; sinüs tabanı ile üst çene diş köklerinin arasındaki yakın anatomik ilişkiden kaynaklanır (Lin, Wang, Wang, Chen, Zhang, Sun, Yan, Pan, Zhu, & Yang, 2024). Yetişkinler arasında yapılan bir çalışmada, üst çene büyük azı dişlerinin kökleri ile sinüs mukozası arasındaki kemiğin; bazı bireylerde hiç olmayıp köklerin direkt sinüs mukozası ile temas halinde olduğu; bazılarında ise arada 12 mm'ye kadar kemik tabakasının bulunabildiği saptanmıştır (Eberhardt et al., 1992). Sahip oldukları bu yakın ilişki dolayısıyla; periapikal hastalıklar kolaylıkla maksiller sinüse ulaşır; osteoperiostit, mukozit ve odontojenik maksiller sinüzit (Endo-antral sendrom) gibi çeşitli hastalıklara yol açmaktadır. Endodontik bir enfeksiyonun maksiller sinüse yayılmasıyla oluşan sinüzit tablosu; endo-antral sendrom olarak adlandırılmaktadır (Mattila, 1965).

Bauer, periapikal kaynaklı enfeksiyonların kemik iliği içerisinde kan damarları ve lenfatik kanalları yol ederek yayıldığını belirtmiştir (Bauer, 1943). Pulpal rahatsızlıkların seyri, sinüs üzerindeki etkinin şiddetini de belirler; örneğin, belirgin bir enfeksiyonun eşlik etmediği ve yavaş ilerleyen kronik inflamasyonlarda sinüse geçiş oldukça sınırlı kalabilir. Buna karşın, akut karakterli pulpal enfeksiyonlar çok daha agresif bir tablo sergileyerek hızla yayılım gösterir ve komşu maksiller sinüste kısa sürede ciddi hasarlara yol açabilir (Bauer, 1943).

Diş köklerini besleyen bazı sinirler, lenfatikler ve damar ağları da doğrudan maksiller sinüs mukozasının altında bulunmaktadır. Hem bu anatomik yakınlıklar, hem de bölgede bulunan ortak vaskülarizasyon odontojenik maksiller sinüzit gelişimi için zemin hazırlamaktadır (Watzek et al., 1997).

➤ Bir dişin kök ucu sinüs tabanına ne kadar yakınsa, sinüs dokularına etkisi o kadar büyük ve olasıdır (Mattila, 1965).

➤ Radyografi görüntülerinde; sinüs tabanındaki kortikal kemikte kesinti veya lamina duranın takip edilememesi, kök uçlarının sinüs boşluğunda

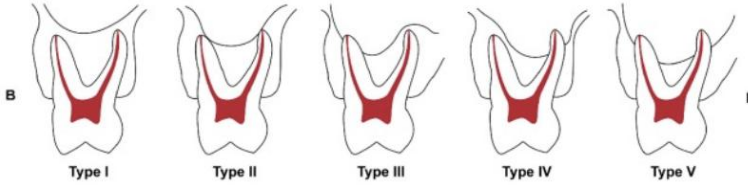
olabileceğini düşündürür (Lin, Wang, Wang, Chen, Zhang, Sun, Yan, Pan, Zhu, & Yang, 2024)

➤ Eğer bir sinüs enfeksiyonunun dental etiyojisi varsa, enfeksiyon kaynağı kaldırılmadıkça sinüs hastalığı tedavi edilemez (Lin, Wang, Wang, Chen, Zhang, Sun, Yan, Pan, Zhu, Yang, et al., 2024).

➤ Diş hekimliği literatüründe, endodontik tedavi veya çekim sonrası maksiller sinüzitin iyileştiğine dair çok sayıda olgu mevcuttur (Bauer, 1943).

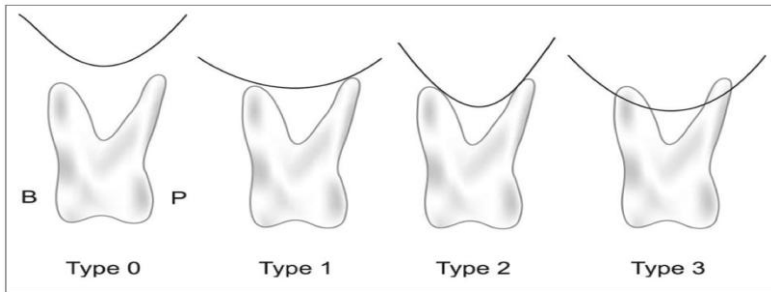
Maksiller sinüs ile üst çene büyük azı dişlerinin ilişkisini değerlendirmede en sık kullanılan 2 farklı sınıflandırma sistemi vardır:

- 2004 yılında Kwak tarafından yapılan sınıflandırmaya göre (Şekil 1) 5 farklı sınıf tanımlanmıştır (Kwak et al., 2004). Sınıf 1'de kök uçları sinüs tabanı ile temas etmezken; sınıf 2'de temas eder. Sınıf 3'te bukkal kök ucu; Sınıf 4'te palatinal kök ucu; Sınıf 5'te ise her iki kök ucu sinüs boşluğunun içindedir.



Şekil 1: Kwak tarafından yapılan maksiller sinüs- üst çene büyük azı dişleri arasındaki ilişkinin sınıflandırılması (Kwak et al., 2004).

- 2012 yılında Jung tarafından yapılan sınıflandırmaya göre (Şekil 2) ise (Jung et al., 2012); Tip 0'da kök ucu ve sinüs tabanı arasında kemik bariyer vardır. Tip 1'de ise kök uçları sinüs tabanı ile temas halindedirler. Tip 2'de sinüs köklerin arasında doğru girinti yapmıştır fakat kemik korteksi bozulmamıştır. Tip 3'te ise kök uçları sinüs boşluğunun içindedir.



Şekil 2: Jung tarafından yapılan maksiller sinüs- üst çene büyük azı dişleri arasındaki ilişkinin sınıflandırılması (Jung & Cho, 2012).

4. Odontojenik Maksiller Sinüzit (OMS)

Dental enfeksiyonlar ile sinüs hastalığı arasındaki ilişki diş hekimliği ve tıp literatüründe net bir şekilde belgelenmiştir ve ilk olarak 1943'te odontojenik maksiller sinüzit (OMS) olarak adlandırılmıştır (Bauer, 1943).

OMS; pulpa nekrozuna bağılı olarak periapikal dokularda gelişen enfeksiyon, başarısız kanal tedavileri, periodontal hastalık, implantlar, diş çekimleri, cerrahi işlemler veya iatrojenik nedenler (taşkın kanal dolguları ve yabancı cisimler) dahil olmak üzere birçok dental etiyojijiye bağılı olarak maksiller sinüsün iltihaplanmasıdır (Bailey, 1996). Diğeri bir ifadeyle lokalize periapikal lezyonlara bağılı olarak gelişen tek taraflı sinüzit olarak ifade edilir (Bailey, 1996). 2020'de Avrupa Rinosinüzit ve Nazal Polipler Pozisyon Raporu'nda (EPOS) belirtildiğı üzere, OMS'nin diğeri rinosinüzit türlerinden ayrıldığı ve kendine özgü tanı ve tedavi yaklaşımları gerektirdiğı kabul edilmiştir. İnsidansı akut rinosinüzit vakalarının %15-50'si arasında değışmektedir (Melén et al., 1986; Williams et al., 1993). Ağız ve üst solunum yolu kökenli anaerob türlerin baskın olduğı bir floraya sahiptir.

✓ Üst çene büyük azı dişlerinde enfeksiyon bulunan hastaların %80'inde sinüs mukozasında inflamasyon ve ödem gözlenmiştir (Mattila, 1965).

✓ Ayrıca kronik maksiller sinüzit olgularının %40'ından fazlasının diş enfeksiyonlarından kaynaklandığı saptanmıştır. Geçmiş yıllarda tedavi için, dişler çekilmiş olsa da; sonraki yıllarda yapılan çalışmalar kanal tedavisiyle mukozal hipertrofinin ve sinüzitin çözüldüğünü göstermiştir (Bauer, 1943).

✓ Hastalar çoğunlukla sinonazal semptomlarından dolayı öncelikle KBB uzmanına başvurmaktadır ve çoğunlukla non-odontojenik maksiller sinüzit olarak yanlış teşhis ve tedavi edilmektedir. Tanının doğru konmaması hastalığın devam edip kronikleşmesine, etkisiz antibiyotik tedavilerine ve birden fazla sinüs ameliyatına rağmen iyileşme sağlanmasına neden olmaktadır (Hauman et al., 2002).

✓ Endodontistler de, posterior maksilladaki herhangi bir dental enfeksiyonu incelerken her zaman sinonazal hastalığı akılda tutmalı ve non-odontojenik sinüzitten ayırmak için KBB doktorlarıyla işbirliği halinde çalışmalıdır (Bailey, 1996).

Hastalığın ilerleme durumuna göre, akut ve kronik olarak ikiye ayrılır:

- Akut formunda ateş, başta ve göz altı bölgede ağrı, burun tıkanıklığı ve pürülan akıntı yaygın semptomlardır.
- Kronik formu ise; akut formun kontrol altına alınamaması durumunda gerçekleşir. Bu evrede ateş ve ağrı hafifleyebilir; ancak burun tıkanıklığı ve pürülan akıntı gibi nazal semptomlar genellikle devam eder (Schwartz & Cohen, 1992).

Dikkat edilmesi gereken bir diğeri nokta ise, bu semptomların her zaman ortaya çıkmayabileceğidir. Çünkü osteomeatal kompleksin açık olduğı durumlarda, drenaj devam edebilir (Hauman et al., 2002).

4.1. Odontojenik Maksiller Sinüzit Etyolojisi

OMS'nin etyolojisi; pulpal (Pulpa nekrozu, periapikal hastalıklar, vertikal kök kırıkları ve diğer endodontik enfeksiyonlar), periodontal (Kök uzunluğunun 2/3'ünden fazlasında alveoler kemik rezorpsiyonu ile seyreden periodontal defektler), pulpal-periodontal ve diğer sebepler (Oroantral fistül veya cerrahi işlemler sırasında sinüs içine itilmiş yabancı cisimler veya sinüs membranının zedelenmesi) olmak üzere dört ana kategoriye ayrılır (Lin, Wang, Wang, Chen, Zhang, Sun, Yan, Pan, Zhu, Yang, et al., 2024). Yapılan çalışmalar, dişlerin ağırlıklı olarak endo-perio lezyonlara sahip olduğunu göstermektedir.

4.2. Odontojenik Maksiller Sinüzit Mikrobiyolojisi

Odontojenik maksiller sinüs enfeksiyonları, kök kanal sistemine özgü olan ve anaerobik bakterilerin baskın olduğu polimikrobiyal bir floradan köken alır. Bu süreçte rol oynayan *Porphyromonas gingivalis* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi mikroorganizmalar, yalnızca enfeksiyonun yayılımından sorumlu değildir; aynı zamanda ürettikleri uçucu sülfür bileşikleriyle Schneiderian membranındaki siliyer aktiviteyi doğrudan bozarak mukosilier temizliği engellerler (Baumgartner et al., 1991).

Endodonti literatüründe sıklıkla vurgulanan "ekstradiküler enfeksiyon" kavramı, bu noktada kritik bir öneme sahiptir. Kök kanalındaki bakteriyel biyofilmlerin apikal foramenden sinüs boşluğuna ulaşması, sinüs mukozasında sürekli bir iritasyon odağı oluşturur (Gomes et al., 2015). Bu nedenle, başarılı bir iyileşme için sadece sinonazal semptomların yönetimi yeterli değildir; sinüs mukozasını irite eden bu odakların endodontik tedavi ile yetersiz kaldığı durumlarda da cerrahi tedavi de eklenerek tamamen elimine edilmesi gereklidir (Gomes et al., 2015; Hauman et al., 2002).

4.3. Odontojenik Maksiller Sinüzit Semptomları

Odontojenik maksiller sinüzite sahip hastalar çok çeşitli dental ve sinonazal semptomlar gösterebilir veya bazen hiç semptom olmayabilir. Hastalarda yaygın olarak görülen semptomlar şu şekildedir (Lin, Wang, Wang, Chen, Zhang, Sun, Yan, Pan, Zhu, Yang, et al., 2024):

- Yüzün tek tarafında basınç hissi
- Burunda tıkanıklık ve pürülan akıntıyla birlikte postnazal akıntı
- Baş ağrısı
- Endoskopide orta meatus bölgesinde pü birikimi
- Lokal mukozal hiperemi ve ödem
- Bilgisayarlı tomografide sinüs boşluğunda opasifikasyon, orta meatus bölgesinde pü birikimi ve sinüs boşluğunda opasifikasyon

- Etkilenen tarafla ilişkili enfekte diş ve ağrı
- Gingival apse
- Diş etinde kızarıklık ve şişlik
- Ağız kokusu

Tedavi edilmeyen ileri vakalarda enfeksiyon; yumuşak dokulara, intraorbital bölgelere ve hatta kavernöz sinüs veya kafa içi bölgelere yayılarak selülit, orbital apse, kavernöz sinüs tromboflebiti veya intrakraniyal enfeksiyonlar gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (Albin et al., 1979; Gold et al., 1974).

4.4. Odontojenik Maksiller Sinüzit Tanı Kriterleri

Tanı için görüntüleme yöntemleri, büyük bir öneme sahip olsa da; tek başına yeterli değildir. Hastanın klinik ve radyografik bulguları birarada değerlendirilmelidir.

➤ Günlük pratikte birinci basamak tanı araçları olan panoramik ve periapikal radyografiler hastalık hakkında fikir verebilse de; bölgede yoğun olarak bulunan anatomik yapılar nedeniyle süperpozisyonları önlemek ve sinüsteki değişiklikleri daha iyi saptayabilmek için bilgisayarlı tomografi tercih edilmelidir. Bilgisayarlı tomografi, sinüs hastalıklarının değerlendirilmesinde giderek daha önemli hale gelmiş ve geleneksel tomografinin yerini neredeyse tamamen almıştır (White et al., 2000).

➤ Transilüminasyon, Water's Radyografisi ve ultrason da tanıda kullanılabilir (Landman, 1986).

➤ Sağlıklı bir maksiller sinüs radyografide saydam (transparan) ve belirgin sınırlı boşluklar olarak görünür. Hastalıklı durumda ise görüntüde; mukoza kalınlaşması, hava-sıvı seviyesinde değişiklik veya opasifikasyon (sinüsün beyaz, dolu görünmesi) görülebilir (Ferguson, 2014).

➤ Genel olarak, 2 mm'den fazla mukozal kalınlaşma patolojik kabul edilir.

OMS tanısının kesinleşebilmesi için güncel olarak kabul edilen kriterler şu şekildedir (Bailey et al., 2013; Ferguson, 2014):

- Maksiller sinüsle ilişkili klinik semptomlar,
- Aynı tarafta periapikal radyolusensi veya ciddi alveoler kemik kaybı bulunan (kökün 2/3'ü veya daha fazlasına kadar rezorpsiyon) kök ucu sinüs tabanına yakın bir diş
 - BT/CBCT görüntülerinde hastalıklı sinüs görüntüsü,
 - Dişin kökü ile sinüs tabanı arasındaki kemik sınırının veya lamina duranın kaybı.

Doğru bir teşhis için detaylı bir ağız içi muayene gerekmektedir. OMS'nin kaynağı çoğunlukla periapikal radyolusensi bulunan kanal tedavisi yapılmamış

veya başarısız bir kanal tedavisine sahip, sinüsle komşu üst çene dişleridir (Lin, Wang, Wang, Chen, Zhang, Sun, Yan, Pan, Zhu, & Yang, 2024).

Ağız içi muayenede; mukozal ödem veya eritem için bukkal mukozanın muayenesi, perküsyon testi, pulpa duyarlılık testi ve derin periodontal ceplerin sondalanması büyük önem taşımaktadır. Perküsyon testine çoğunlukla negatif yanıt alınır çünkü; enfeksiyona bağlı olarak periapikal bölgede oluşan püye; sinüse boşaldığından basınç ortadan kalkar (Lin, Wang, Wang, Chen, Zhang, Sun, Yan, Pan, Zhu, Yang, et al., 2024).

4.5. Odontojenik Maksiller Sinüzitin Tedavisi

OMS'in kendine özgü etiyolojik ve patolojik özellikleri nedeniyle tedavisi, non-odontojenik maksiller sinüzitten farklıdır ve KBB uzmanları ile endodontistlerin iş birliğiyle multidisipliner bir tedavi gerektirir (Psillas et al., 2021). Her iki tedavinin de amacı patojen mikroorganizmaları ve bunların yan ürünlerini ortadan kaldırarak enfeksiyonu gidermek, ostium obstrüksiyonunu düzeltmek ve hastalığın tekrarlamasını önlemektir (Hauman et al., 2002).

OMS tedavi edilebilir ve genellikle iyi prognoza sahip bir hastalık olsa da, yönetimiyle ilgili hâlâ çözülmesi gereken bazı önemli sorunlar vardır: Bunlar (Wu et al., 2023):

- Yeterli farkındalığın olmaması,
- Uygun tanı kriterlerinin eksikliği
- Standardize edilmiş bir tedavi kılavuzunun bulunmaması.

Tedavide dental ve sinonazal tedavinin ikisinin de gerekli olduğu konusunda şüphe yoktur; ancak ideal tedavi sırası ve zamanlaması henüz belirlenmemiştir. Hastalar sinüzit semptomlarından dolayı çoğunlukla öncelikli olarak KBB'ye gitmektedir ve tedavinin sinonazal basamağı başlamaktadır (Ugincius et al., 2006). Dental enfeksiyon kaynağı açıkça belirlenmişse, dental patolojinin tedavisine hızla başlanmalıdır. Çoğunlukla kök kanalı tedavisi, periodontal tedavi, apikal cerrahi veya diş çekimi uygulanır (Hauman et al., 2002).

Non-odontojenik MS'e kıyasla OMS'de bakteriyel enfeksiyon belirgindir, özellikle anaerob bakteriler oldukça baskındır. Bu nedenle antibiyotik tedavisi semptomlara bağlı olarak uygulanabilir. Uygun antibiyotik tedavisi, hem aerob hem de anaerob bakterileri hedeflemelidir (Psillas et al., 2021). Bu nedenle, klavulanat ile kombine amoksisilin tercih edilmektedir. Semptomlar devam ederse, özellikle osteomeatal kompleks tıkalıysa ve mukozal kalınlaşma sinüs yüksekliğinin yarısından fazlaysa Endoskopik Sinüs cerrahisi önerilir (Psillas et al., 2021).

- Antibiyotik tedavisi başlandıktan sonra genellikle 48–72 saat içinde klinik olarak iyileşme görülür. Fakat tedavi, semptomlar kaybolduktan sonra en az 7 gün süreyle devam etmelidir. Daha kısa süreli tedavi, nüks veya hastalığın kronikleşmesine yol açabilir (Smith et al., 2000).

- Smith; diş hekimlerinin, komplikasyonsuz akut sinüzit vakalarında ilk basamakta antibiyotik reçete etmemesi gerektiğini önermiştir (Smith & Browning, 2000).

Cerrahi olmayan tedavi; rinolojik tedavinin ilk ve en önemli adımıdır; antibiyotik tedavisi, dekonjestan, alerji varsa antihistaminik, mukolitikler ve nazal kortikosteroidleri içerir (Lin, Wang, Wang, Chen, Zhang, Sun, Yan, Pan, Zhu, Yang, et al., 2024). Cerrahi tedavi için ise geçmişte Caldwell-Luc prosedürü, temel yöntem olarak uygulanıyordu ancak Günümüzde Endoskopik Sinüs Cerrahisi (ESS) altın standart kabul edilmektedir (Hauman et al., 2002).

Birçok çalışma; ESS ile dental tedavinin eşzamanlı yönetiminin en etkili yaklaşım olduğunu, nüks ve komplikasyon riskini minimuma düşürdüğünü belirtmiştir. Fakat tedavi planlaması; dental hastalığın ve sinüzitin şiddetine göre planlanmalıdır (Lin, Wang, Wang, Chen, Zhang, Sun, Yan, Pan, Zhu, & Yang, 2024). Yalnızca dental tedavi ile iyileşen hastalarda sinonazal hastalık yükü daha düşük olabilirken, minimal dental hastalığı olan diğer hastalar yalnızca ESS ile tamamen iyileşebilir (Lin, Wang, Wang, Chen, Zhang, Sun, Yan, Pan, Zhu, & Yang, 2024).

5. Maksiller Sinüzit- Endodontik Hastalık Ayırıcı Tanısı

Maksiller sinüzitle ilişkili semptomlar, pulpal kökenli semptomlarla karıştırılabilir. Ağrının kaynağının bulunmasında yol gösterici bazı noktalar bulunmaktadır. Öncelikle hastada var olan bir kronik alerji, soğuk algınlığı, burun tıkanıklığı, burun akıntısı veya sinüs enfeksiyonunun olup olmadığı sorgulanmalıdır (Demoly et al., 1994).

Maksiller sinüzit ağrısı yaşayan hastalar; genellikle lokalize olmayan donuk bir ağrıdan şikâyet ederler. Bu ağrı çoğunlukla “dolgunluk hissi” olarak ifade edilir. Sinüs ve üst çene dişlerinin yakın ilişkisi dolayısıyla sinüzit sırasında artan basınç, bölgeye karşılık gelen dişlerde ağrıya neden olabilir. Sinüse komşu dişlere perküsyon uygulandığında, basıncın iltihaplı sinüse iletilmesi nedeniyle ağrı oluşur (Hauman et al., 2002). Aynı zamanda sinüs ostiumunun uyarılması da, bu dişlerde ağrıya neden olabilir. Ayrıca bu dişler pulpa canlılık testlerine pozitif yanıt verir (Hauman et al., 2002). Bölgede bulunan ortak sinir inervasyonu nedeniyle; anestezi sinir blokları ağrıyı ayırt etmede güvenilir bir yöntem değildir (Hauman et al., 2002). Fakat, ayırıcı tanıda burna lidokain emdirilmiş

gazlı bez yerleştirilmesi uygula nabilir. Eğer ağrı sinüs kökenliyse, 1–2 dakika içinde azalır veya ortadan kalkar (Radman, 1983).

Ayrıca, hastalar genellikle yanaklarında ve gözlerinin altında bir basınç hissederler ve bu basınç yanakların palpasyonu ile artar. Eritem gözlemlenebilir. Pozisyonel değişiklikler, mukozal sıvının hareketi nedeniyle ağrıyı artırabilir. Ağrı, artan kafa içi basınca bağlı olarak hastalar yattığında veya öne eğildiklerinde artar (Hauman et al., 2002).

Buna karşılık, pulpal kökenli ağrı daha kolay lokalize edilir. Spontan, zonklayıcı ve keskin karakterde, şiddetli bir seviyeye kadar uzanan bir ağrı mevcuttur ve pozisyonadaki değişikliklerden çok termal uyarılardan etkilenir. İlgili diş perküsyona duyarlı olabilir veya olmayabilir. Pulpa canlılık testlerine alınan negatif yanıtlar hastalığın kaynağı olan diş bulmada yardımcı olabilir (Hauman et al., 2002).

6. Periapikal Osteoperiostit

Maksiller sinüsü saran periost; dışta fibroz tabaka ve içte progenitör hücreler içeren cambium adlı tabakadan oluşan yoğun bir bağ dokusu membranıdır. İnflamatuvar uyarımlarla irritasyona uğradığında, cambium tabakasındaki progenitör hücreler osteoblastlara dönüşerek yeni kemik üretmeye başlar (Worth et al., 1972).

Periapikal Osteoperiostit; bölgede bulunan inflamatuvar medyatörlerin ve bakteriyel toksinlerin kemik korteksini perfor ederek; periostu kemik yüzeyinden ayırıp sinüs boşluğuna doğru itmesi ve çevresinde ince bir yeni kemik tabakası depo etmeye başlamasıdır. Ayrıca, kök kanal tedavisi sırasında kullanılan irigasyon solüsyonlarının (NaOCl gibi) doku irritasyonu veya taşkın kanal dolgu materyallerinin (pat, gütaperka) yarattığı yabancı cisim reaksiyonu da periostu uyararak reaktif kemik yapımını tetikleyebilir. Hastalık devam ettikçe; radyografik olarak “halka” görünümünü oluşturan kortikal bir kubbe oluşur. Sinüs mukozasında ödem ve sinüste hava-sıvı oranında değişiklik de gözlenebilir (Worth & Stoneman, 1972). Nenzen ve Welander (Nenzén et al., 1967) ile Selden (Selden, 1999) gibi araştırmacılar, etken olan dişin kök kanal tedavisi başarıyla tamamlandığında, sinüs tabanındaki bu mukozal kalınlaşmanın ve reaktif kemik oluşumunun (halo görüntüsü) herhangi bir ek cerrahi müdahaleye gerek kalmaksızın tamamen iyileştiğini saptamıştır.

7. Periapikal Mukozitis

Periapikal mukozitis ise; Schneiderian membranında ödemle karakterize lokalize bir mukozal doku cevabıdır. Radyografik olarak sinüs tabanında mukozal kalınlaşma görülür.

Mukozitis, periapikal osteoperiostitis lezyonunun üzerinde gelişebilir. Ayrıca; iltihabi mediatörlerin kemik iliği, kan damarları ve lenfatikler aracılığıyla yayılması sonucu; kortikal kemiğin perforasyonu olmadan da sinüs mukozasını etkileyebilir (Bauer, 1943).

Periapikal mukozitis; mukozal hiperplazi, mukus retansiyon kisti ve antral poliplerle karıştırılmamalıdır. Radyografide, diş köküne komşu sinüs tabanında kubbe şeklinde bir yumuşak doku gölgesi veya mukoza kalınlaşması olarak izlenir. Eğer mukozal hiperplazi kök ucuna komşu olarak görülüyorsa; muhtemel bir odontojenik etiyoloji düşünülmelidir ve dikkatli bir pulpa testi şarttır (Selden, 1999).

Mukozal hiperplazi düz veya polipoidal olabilir. 2-4 mm arasında olursa hafif; 4-10 arasında orta; 10 mm'den fazla olursa şiddetli olarak derecelendirilir (Nenzén & Welander, 1967).

Tıpkı osteoperiostitis gibi, periapikal mukozitis de kök kanalı tedavisinin ardından iritasyonun kesilmesiyle birlikte iyileşme gösterir. Periapikal mukozitis, endodontik tedaviden sonra genellikle 3 ila 6 ay içinde gerilemektedir (Nenzén & Welander, 1967).

8. Kök Kanalı Tedavisinde Maksiller Sinüsle İlgili Komplikasyonlar

✓ Literatürde kanal tedavisi sırasında irigasyon solüsyonunun, kanal içi medikamentin ve kanal dolgusunun maksiller sinüse taşıdığını belirten birçok olgu raporu mevcuttur. Bu komplikasyonlar; inflamatuvar reaksiyonlara, yabancı cisim reaksiyonlarına veya akut sinüzite yol açabilir (Dodd et al., 1984; Kaplowitz, 1985).

✓ Aynı zamanda kemomekanik preparasyon sırasında Schneiderian membran perforasyonu meydana gelebilir. Bu durumlarda pozitif Valsalva manevrası gözlenebilir ve çoğu zaman tabloya kanama ve mukus sızıntısı eşlik eder. Bu klinik tablo, kök kanal sistemi ile maksiller sinüs arasında doğrudan bir iletişim olduğunu gösterir (Calogero Bugea, 2025).

8.1. Schneiderian Membran Hasarı

Membran hasarı, klinik olarak belirli göstergelerle saptanabilir (Calogero Bugea, 2025):

- Kök kanallarında yoğun bir kanama ve kanamanın solunumla senkronize bir şekilde gelmesi
- Pulpa odasında belirgin bir mukus varlığı (baloncuk oluşabilir)
- İrrigasyon solüsyonunun pulpa odasından hızla kaybolması
- Kağıt konların kan veya mukus ile kontamine olması
- Pozitif Valsalva manevrası

Ayrıca irrigasyon solüsyonunun pulpa odasından hızla kaybolması oldukça riskli bir bulgudur ve irigasyon solüsyonunun ekstrüzyonu ihtimali yüksektir. Kök kanalıyla ile maksiller sinüs arasında iatrojenik bir iletişim olduğundan emin olduktan sonra (Calogero Bugea, 2025);

- ✓ Kök kanalı kurulanabiliyorsa, kanal dolgusu aynı seansta tamamlanabilir.
- ✓ Fakat, kanama veya mukus nedeniyle kanal kurulanamıyorsa, kalsiyum hidroksit yerleştirilerek 1-2 hafta beklenmelidir.
- ✓ Kanal tedavisi tamamlanmadan önce, sinüsle ilişkili semptomlar incelenerek iyileşme ve kanalın kurulanma durumuna göre tedaviye devam edilmelidir.
- ✓ Kanal dolgusundan önce çalışma boyu dikkatle hesaplanmalı ve membranın tekrar perforasyonundan kaçınılmalıdır.
- ✓ Tedavi tamamlandıktan sonra hastalar hafif bir burun kanaması riskine karşı bilgilendirilmeli ve şiddetli nefes vermektan kaçınması gerektiği konusunda uyarılmalıdır.
- ✓ İhtiyaç halinde analjezik reçete edilebilir.

Membran hasarı gelişen dişlerin kanal tedavisi tamamlandıktan sonra yapılan takiplerle, sinüse herhangi bir irigasyon solüsyonu ya da kanal dolgusu ekstrüzyonu olmadıkça hastada kalıcı bir sinonazal semptom veya kronik sinüzit gelişmediği saptanmıştır. Bu durum, membran hasarı erken tanındığında ve uygun şekilde yönetildiğinde genellikle iyi seyirli olduğunu ve endodontik tedavinin uzun dönem prognozunu etkilemediğini göstermektedir (Calogero Bugea, 2025).

Başka bir önemli klinik husus, çalışma uzunluğunun doğru belirlenmesidir.

Elektronik apeks bulucuların, kök uçlarının sinüs boşluğuyla temasta olduğu durumlarda doğrulukları azalabilir ve çalışma uzunluğunu fazla gösterebilir (Calogero Bugea, 2025).

➤ Çalışma uzunluğunun fazla belirlenmesi; taşkın çalışmaya, irigasyon solüsyonlarının veya debrisin ekstrüzyonuna, apikal daralımın bozulmasına neden olur.

➤ Bu nedenle, klinik uygulamada, sinüs tabanına yakın dişlerin tedavisinde çalışma uzunluğunun belirlenmesinde radyograflardan yararlanılabilir.

8.2. Sinüse Kalsiyum Hidroksit Taşması

➤ Kalsiyum hidroksit, en sık kullanılan kanal içi medikament olup özellikle enjektabl formu ekstrüzyon açısından oldukça risklidir (Tanasiewicz et al., 2017).

➤ Ayrıca, iritan özelliğe sahiptir ve temas ettiği doku üzerinde dejeneratif etkiye neden olur (Tanasiewicz et al., 2017).

➤ Sahip olduğu düşük viskozitesi dolayısıyla sinüs membranında kolaylıkla yayılabilmektedir ve membran tarafından absorbe edilmesi nedeniyle cerrahi müdahaleyle bile temizlenmesi oldukça zordur (Kim et al., 2025).

➤ Ayrıca bir başka önemli nokta ise; kalsiyum hidroksit direkt olarak sinüs boşluğuna taşmasa bile membrana ulaşması durumunda sinüs içindeki mukus ve sıvı hareketleri dolayısıyla zamanla sinüs boşluğuna yayılabilir.

Sinüs mukozasına olan etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada; bölgede inflamasyon ve sinüzit gelişmesine neden olduğu sonucuna varılmıştır. Oluşan reaksiyonun başlangıçta kimyasal iritasyon, sonrasında ise yabancı cisim reaksiyonuna dönüştüğü ve granülom oluşumuna neden olduğu saptanmıştır (Marais et al., 1996).

➤ Meydana gelen inflamatuvar yanıtın derecesi, ekstrüze olan kalsiyum hidroksit miktarına bağlıdır (Kim et al., 2025).

Literatürde maksiller sinüse kalsiyum hidroksit taşmasıyla ilgili birçok vaka bildirilmiştir (Engström & Ericson 1964, Fava 1993, Marais 1996). Kalsiyum hidroksitin dokular üzerindeki bildirilen etkilerine rağmen, bu vakalar kendiliğinden iyileşmiştir.

8.3. Taşkın Kök Kanalı Dolgusu

➤ Kök kanal dolgusunun taşarak maksiller sinüse ulaşması; bölgede inflamasyon, yabancı cisim reaksiyonu ve sinüzite neden olmaktadır (Hauman et al., 2002).

➤ Kök kanal patları, içeriklerine göre birbirinden farklı doku yanıtlarına neden olmaktadır.

➤ Özellikle çinko oksit ojenol içeriklilerin aspergilloze ve fungal kitlelere neden olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır (Beck-Mannagetta et al., 1986).

➤ Kopp ve Stammberger (Stammberger et al., 1984), tanısı konmuş sinüs aspergillozu vakalarının %50'sinden fazlasında görülen tipik radyopak birikintilerin iatrojenik olarak yerleştirilmiş endodontik materyaller olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgular, bildirilen 85 maksiller sinüs aspergillozu vakasının %85'inin maksiller dişlerdeki taşkın kök kanal patı ile ilişkili olduğunu bildiren Legent ve ark. (Legent et al., 1989) tarafından yapılan bir çalışma ile doğrulanmıştır.

➤ Taşkın gütarlar da yabancı cisim reaksiyonuna ve sinüzite neden olmaktadır.

➤ Sjögren ve ark. (Sjögren et al., 1995), çalışmalarında gütaaperkanın iki farklı doku tepkisine yol açtığını ve materyalin boyutu ile yüzey özelliğinin doku reaksiyonunun tipini belirlediğini göstermişlerdir. Büyük parçalar iyi kapsüllenmiş ve çevre doku inflamasyondan arınmışken, ince gütaaperka

partikülleri makrofajların ve çok çekirdekli dev hücrelerin varlığı ile karakterize yoğun, lokalize bir doku tepkisine neden olmuştur.

➤ Ayrıca, sinüse taşan materyalin yüzeyinde bakteriler kolonize olabilir.

8.4. Sinüse Sodyum Hipoklorit Taşması

Kanal tedavisi sırasında, kök ucu ile sinüs tabanı arasındaki anatomik yakınlık, irigasyon solüsyonlarının sinüs boşluğuna ekstrüzyon riskini artırır. Bu riski minimize etmek için tedavi sırasında irigasyonun "pozitif basınçlı" geleneksel iğneler yerine, apikalde vakum etkisi yaratan negatif basınçlı irigasyon sistemleri (örneğin EndoVac) ile yapılması önerilmektedir (Boutsioukis et al., 2022). Ayrıca, iğne ucunun çalışma boyutundan 2-3 mm kısa tutulması ve kanala sıkışmadığından emin olunması, solüsyonun Schneiderian membranını perforate ederek sinüs boşluğuna taşmasını önlemede kritik güvenlik adımlarıdır (Hauman et al., 2002).

Sinüse sodyum hipoklorit taşmasının en belirgin semptomları; hastanın aniden klorin tadı alması, şiddetli yanma, ağrı ve burun kanamasıdır. Bunlar dışında şu semptomlar da görülebilir (Ehrich et al., 1993):

- Kanaldan gelen kanama
- Ödem
- Hematom
- Şişlik
- Burun akıntısı
- Burun tıkanıklığı
- Ekimoz
- Nefes almada zorluk

Bu tabloda yapılması gerekenler şu şekildedir (Kavanagh et al., 1998):

- Lokal anestezi yaparak ağrının kontrol altına alınması
- Sodyum hipokloriti dilüe etmek için distile su irigasyonu
- Sekonder enfeksiyonu önlemek için antibiyotik reçete edilmesi
- Ağrının kontrolü için ağrı kesici
- Sinüse taşan sodyum hipoklorit miktarına ve sinüsün tıkanıklık durumuna göre KBB konsültasyonu ve cerrahi drenaj
- Hastanın alerji durumuna göre antihistaminik reçete edilmesi
- İlk 24 saat soğuk kompres
- Sonrasında dolaşımı arttırmak için sıcak kompres

Sonuç

Maksiller sinüs ile üst çene büyük azı, küçük azı ve bazen de kanin dişlerinin kök uçları arasındaki yakın komşuluk, endodonti pratiğinde çeşitli klinik

komplikasyonlara zemin hazırlamaktadır. Periapikal dokulardaki inflamatuvar süreçler, komşu sinüs mukozasında kalınlaşma ve reaktif bir mukoza yanıtıyla karakterize OMS tablosuna yol açabilir. Dental kaynaklı bu tür sinüzit olgularında birincil tedavi yaklaşımı, enfeksiyon odağını ortadan kaldırmaya yönelik endodontik tedavi veya kanal tedavisini yenileme (retreatment) işlemleridir; cerrahi yöntemler ise genellikle standart tedavilere yanıt vermeyen dirençli vakalar için endikedir (Hauman et al., 2002).

Maksiller posterior bölgede bulunan bir periapikal lezyon, komşuluk ilişkisi nedeniyle potansiyel bir maksiller sinüs hastalığı adayıdır. Kök ucundaki inflamasyon; periapikal mukozit, periapikal osteoperiostitis veya sinüzit tablosuna yol açabilir. Bu şekilde odontojenik bir kaynaktan sinüzit gelişmesi odontojenik maksiller sinüzit olarak adlandırılmaktadır (Bauer, 1943). Bu noktada en önemli tedavi adımı; periapikal patolojinin tedavisidir. Etken olan dişe başarılı bir kök kanal tedavisi yapıldığında veya hatalı/yetersiz kanal tedavisi yenilendiğinde (retreatment), enfeksiyon odağı ortadan kaldırılmış olur. Uyarının ortadan kalkmasıyla birlikte sinüs mukozası ve çevre dokular, ek bir cerrahi müdahaleye gerek kalmaksızın hızla iyileşme sürecine girer. (Nenzén & Welander, 1967; Selden, 1999).

Aynı zamanda kök kanal tedavisi işlemi sırasında, özellikle kemomekanik preparasyon ve dolum aşamalarında iyatrojenik sinüs tabanı perforasyonları meydana gelebilmektedir. Bu durum; irigasyon solüsyonlarının, kanal içi medikamentlerin veya kanal dolgu materyallerinin kontrolsüz bir şekilde sinüs boşluğuna ekstrüzyonu neticesinde mukozal iritasyon ve akut inflamatuvar reaksiyonları tetikleyebilir. Ayrıca, üst çene posterior dişlere uygulanan apikal cerrahi müdahaleler de perforasyon riski taşımaktadır. Ancak, bölge anatomisine dair derinlemesine bilgi, hassas radyolojik değerlendirme ve doğru cerrahi tekniklerle bu risklerin minimize edilmesi mümkündür (Baumgartner & Falkler, 1991; Siqueira et al., 2008).

Konvansiyonel veya cerrahi tedaviler esnasında materyallerin veya kök parçalarının sinüs boşluğuna kaçması durumunda, nadiren de olsa Caldwell-Luc gibi daha invaziv cerrahi yaklaşımlar gerekli olabilmektedir. Sinüs membranının bütünlüğünün bozulduğu veya aktif sinüzit semptomlarının izlendiği vakalarda ise tedavi protokolüne sistemik antibiyotikler, dekonjestanlar ve analjeziklerin dahil edilmesi klinik iyileşme açısından endikedir (Hauman et al., 2002).

KAYNAKLAR

- Albin, R., Wiener, J., Gordon, R., & Willoughby, J. (1979). Diagnosis and treatment of pansinusitis: report of case. *Journal of Oral Surgery (American Dental Association: 1965)*, 37(8), 604-607.
- Bailey, B. J. (1996). Atlas of Head and Neck Surgery—Otolaryngology. In: LWW.
- Bailey, B. J., Johnson, J. T., & Newlands, S. D. (2006). *Head & neck surgery--otolaryngology* (Vol. 1). Lippincott Williams & Wilkins.
- Bailey, B. J., Johnson, J. T., & Rosen, C. A. (2013). *Bailey's Head and Neck Surgery: Otolaryngology*.
- Bauer, W. H. (1943). Maxillary sinusitis of dental origin. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery*, 29(3), B133-B151.
- Baumgartner, J. C., & Falkler, W. A., Jr. (1991). Bacteria in the apical 5 mm of infected root canals. *J Endod*, 17(8), 380-383.
[https://doi.org/10.1016/s0099-2399\(06\)81989-8](https://doi.org/10.1016/s0099-2399(06)81989-8)
- Beck-Mannagetta, J., & Necek, D. (1986). Radiologic findings in aspergillosis of the maxillary sinus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 62(3), 345-349.
- Boutsoukis, C., & Arias-Moliz, M. T. (2022). Present status and future directions - irrigants and irrigation methods. *Int Endod J*, 55 Suppl 3(Suppl 3), 588-612.
<https://doi.org/10.1111/iej.13739>
- Calogero Bugea, F. C. (2025). management of intraoperative endo-sinus communications in maxillary posterior teeth: a 15-case series. *giornale italiano di endodonzia*, 39, 40-50. <https://doi.org/10.32067/GIE.2025.532>
- Demoly, P., Crampette, L., Mondain, M., Campbell, A. M., Lequeux, N., Enander, I., Schwartz, L. B., Guerrier, B., Michel, F. B., & Bousquet, J. (1994). Assessment of inflammation in noninfectious chronic maxillary sinusitis. *Journal of allergy and clinical immunology*, 94(1), 95-108.
- Dodd, R. B., Dodds, R. N., & Holcomb, J. B. (1984). An endodontically induced maxillary sinusitis. *Journal of endodontics*, 10(10), 504-506.
- Eberhardt, J. A., Torabinejad, M., & Christiansen, E. L. (1992). A computed tomographic study of the distances between the maxillary sinus floor and the apices of the maxillary posterior teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 73(3), 345-346. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(92\)90133-b](https://doi.org/10.1016/0030-4220(92)90133-b)
- Ehrich, D. G., Brian, J. D., & Walker, W. A. (1993). Sodium hypochlorite accident: inadvertent injection into the maxillary sinus. *Journal of endodontics*, 19(4), 180-182.
- Ferguson, M. (2014). Rhinosinusitis in oral medicine and dentistry. *Australian dental journal*, 59(3), 289-295.

- Gold, R., & Sager, E. (1974). Pansinusitis, orbital cellulitis, and blindness as sequelae of delayed treatment of dental abscess. *Journal of Oral Surgery (American Dental Association: 1965)*, 32(1), 40-43.
- Gomes, C. C., Pinto, L. C., Victor, F. L., Silva, E. A., Ribeiro Ade, A., Sarquis, M. I., & Camões, I. C. (2015). Aspergillus in endodontic infection near the maxillary sinus. *Braz J Otorhinolaryngol*, 81(5), 527-532.
<https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.07.013>
- Hauman, C. H., Chandler, N. P., & Tong, D. C. (2002). Endodontic implications of the maxillary sinus: a review. *Int Endod J*, 35(2), 127-141.
<https://doi.org/10.1046/j.0143-2885.2001.00524.x>
- Ingle, J. I. (1965). Endodontics Lea & Febiger. *Philadelphia*. [Google Scholar].
- Jung, Y. H., & Cho, B. H. (2012). Assessment of the relationship between the maxillary molars and adjacent structures using cone beam computed tomography. *Imaging Sci Dent*, 42(4), 219-224.
<https://doi.org/10.5624/isd.2012.42.4.219>
- Kaplowitz, G. (1985). Penetration of the maxillary sinus by overextended gutta percha cones. Report of two cases. *Clinical preventive dentistry*, 7(2), 28-30.
- Kavanagh, C. P., & Taylor, J. (1998). Inadvertent injection of sodium hypochlorite into the maxillary sinus. *Br Dent J*, 185(7), 336-337.
<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4809809>
- Kim, D., Kim, Y., & Han, J. J. (2025). Removal of Calcium Hydroxide Paste Leaked Into the Maxillary Sinus. *Ear Nose Throat J*, 104(2_suppl), 308s-312s. <https://doi.org/10.1177/01455613231191378>
- Koch, J. (1930). Kritisches Übersichtsreferat über die normale und pathologische Pneumatisation der Nebenhöhlen der Nase. *Archiv für Ohren-, Nasen-und Kehlkopfheilkunde*, 125(3), 174-218.
- Kwak, H. H., Park, H. D., Yoon, H. R., Kang, M. K., Koh, K. S., & Kim, H. J. (2004). Topographic anatomy of the inferior wall of the maxillary sinus in Koreans. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33(4), 382-388.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2003.10.012>
- Landman, M. D. (1986). Ultrasound screening for sinus disease. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 94(2), 157-164.
- Lang, J. (1989). Clinical anatomy of the nose, nasal cavity, and paranasal sinuses. (No Title).
- Legent, F., Billet, J., Beauvillain, C., Bonnet, J., & Miegerville, M. (1989). The role of dental canal fillings in the development of Aspergillus sinusitis. A report of 85 cases. *Arch Otorhinolaryngol*, 246(5), 318-320.
<https://doi.org/10.1007/bf00463584>

- Lin, J., Wang, C., Wang, X., Chen, F., Zhang, W., Sun, H., Yan, F., Pan, Y., Zhu, D., & Yang, Q. (2024). Expert consensus on odontogenic maxillary sinusitis multi-disciplinary treatment. *International Journal of Oral Science*, 16(1), 11.
- Lin, J., Wang, C., Wang, X., Chen, F., Zhang, W., Sun, H., Yan, F., Pan, Y., Zhu, D., Yang, Q., Ge, S., Sun, Y., Wang, K., Zhang, Y., Xian, M., Zheng, M., Mo, A., Xu, X., Wang, H., . . . Zhang, L. (2024). Expert consensus on odontogenic maxillary sinusitis multi-disciplinary treatment. *International Journal of Oral Science*, 16(1), 11. <https://doi.org/10.1038/s41368-024-00278-z>
- Marais, J. T., & van der Vyver, P. J. (1996). Invasion of the maxillary sinus with calcium hydroxide. *J Dent Assoc S Afr*, 51(5), 279-281.
- Mattila, K. (1965). Roentgenological investigations into the relation between periapical lesions and conditions of the mucous membrane of maxillary sinuses. *Acta Odontologica Scandinavica*, 23, 1-91.
- Melén, I., Lindahl, L., Andréasson, L., & Runderantz, H. (1986). Chronic maxillary sinusitis: definition, diagnosis and relation to dental infections and nasal polyposis. *Acta oto-laryngologica*, 101(3-4), 320-327.
- Nenzén, B., & Welander, U. (1967). The effect of conservative root canal therapy on local mucosal hyperplasia in the maxillary sinus. *Odontol Revy*, 18(3), 295-302.
- Petruson, B., Hansson, H.-A., & Karlsson, G. (1984). Structural and functional aspects of cells in the nasal mucociliary system. *Archives of otolaryngology*, 110(9), 576-581.
- Psillas, G., Papaioannou, D., Petsali, S., Dimas, G. G., & Constantinidis, J. (2021). Odontogenic maxillary sinusitis: A comprehensive review. *J Dent Sci*, 16(1), 474-481. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.08.001>
- Radman, W. P. (1983). The maxillary sinus—revisited by an endodontist. *Journal of endodontics*, 9(9), 382-383.
- Schuh, E., Schmiedl, W., & Vogel, G. (1984). Anatomic limits of endosseous implantation. *Zeitschrift Stomatologie*, 81, 244-248.
- Schwartz, S., & Cohen, S. (1992). The difficult differential diagnosis. *Dental clinics of north America*, 36(2), 279-292.
- Selden, H. S. (1977). The endo-antral syndrome. *Journal of endodontics*, 3(12), 462-464.
- Selden, H. S. (1989). The endo-antral syndrome: an endodontic complication. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 119(3), 397-398, 401.

- Selden, H. S. (1999). Endo-antral syndrome and various endodontic complications. *Journal of endodontics*, 25(5), 389-393.
- Simuntis, R., Kubilius, R., & Vaitkus, S. (2014). Odontogenic maxillary sinusitis: a review. *Stomatologija*, 16(2), 39-43.
- Siqueira, J. F., Jr., & Rôças, I. N. (2008). Clinical implications and microbiology of bacterial persistence after treatment procedures. *J Endod*, 34(11), 1291-1301.e1293. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.07.028>
- Sjögren, U., Sundqvist, G., & Nair, P. N. (1995). Tissue reaction to gutta-percha particles of various sizes when implanted subcutaneously in guinea pigs. *Eur J Oral Sci*, 103(5), 313-321. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1995.tb00032.x>
- Smith, A. J., & Browning, G. G. (2000). Antibiotic prescribing for sinusitis? *Br Dent J*, 189(5), 237.
- Stafne, E. C. (1963). Oral roentgenographic diagnosis: including an appendix on roentgenographic technic. (*No Title*).
- Stammerger, H., Jakse, R., & Beaufort, F. (1984). Aspergillosis of the paranasal sinuses x-ray diagnosis, histopathology, and clinical aspects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 93(3 Pt 1), 251-256. <https://doi.org/10.1177/000348948409300313>
- Tanasiewicz, M., Bubilek-Bogacz, A., Twardawa, H., Skucha-Nowak, M., & Szklarski, T. (2017). Foreign body of endodontic origin in the maxillary sinus. *J Dent Sci*, 12(3), 296-300. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2013.02.033>
- Ugincius, P., Kubilius, R., Gervickas, A., & Vaitkus, S. (2006). Chronic odontogenic maxillary sinusitis. *Stomatologija*, 8(2), 44-48.
- Watzek, G., Bernhart, T., & Ulm, C. (1997). Complications of sinus perforations and their management in endodontics. *Dental clinics of north America*, 41(3), 563-583.
- White, S., & Pharoah, M. (2000). Oral radiology-Principles and practice. Fourth Edn. St Louis: Mosby. *Year Book Inc*.
- Williams, J. W., Jr., & Simel, D. L. (1993). Does this patient have sinusitis? Diagnosing acute sinusitis by history and physical examination. *Jama*, 270(10), 1242-1246.
- Worth, H. M., & Stoneman, D. W. (1972). Radiographic interpretation of antral mucosal changes due to localized dental infection. *J Can Dent Assoc (Tor)*, 38(3), 111-116.
- Wu, J., Zheng, M., Wang, X., & Wang, S. (2023). Endo-Periodontal Lesions-An Overlooked Etiology of Odontogenic Sinusitis. *J Clin Med*, 12(21). <https://doi.org/10.3390/jcm12216888>



BÖLÜM 19

Maksillofasiyal Bölgede Yumuşak Doku Kalsifikasyonları

Fariz Selimli Salimov² & Muhammed Said Altun³ & Derviş Emre Topuz⁴

1. Giriş

Yumuşak doku kalsifikasyonları, kemik ve diş dokusu dışındaki yumuşak dokular içerisinde kalsiyum tuzlarının anormal birikimi sonucu ortaya çıkan heterotopik mineralizasyon süreçleridir. Orofasiyal bölgede görülen bu oluşumlar çoğunlukla asemptomatik seyretmekte ve genellikle rutin dental radyografik incelemeler sırasında tesadüfi bulgu olarak saptanmaktadır. Bununla birlikte bazı kalsifikasyon tipleri lokal enfeksiyon süreçleri, kronik inflamasyon veya sistemik hastalıklarla ilişkili olabildiğinden klinik açıdan önem taşımaktadır (Muduli, 2020).

Kalsifikasyon oluşumu genel olarak distrofi, metastatik ve idiyopatik mekanizmalarla açıklanmaktadır. Distrofik kalsifikasyon, serum kalsiyum düzeyi normal olmasına rağmen hasarlı veya nekrotik dokularda gelişirken; metastatik kalsifikasyon, hiperkalsemi veya hiperfosfatemi durumlarında sağlıklı dokularda mineral çökmesi şeklinde ortaya çıkar. İdiyopatik kalsifikasyonlarda ise belirgin lokal veya sistemik bir neden bulunmaz (Muduli, 2020).

Son yıllarda konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT) kullanımının yaygınlaşması ile birlikte, maksillofasiyal bölgede yumuşak doku kalsifikasyonlarının beklenenden daha sık görüldüğü ortaya konmuştur. Geniş örneklemlili retrospektif çalışmalarda hastaların yaklaşık dörtte birinde yumuşak doku kalsifikasyonları tesadüfi olarak saptanmakta ve en sık tonsillolitler ile stylohyoid ligament ossifikasyonu görülmektedir (Bayramov, Üsdar Öztürk, & Erçalık Yalçınkaya, 2022).

Panoramik radyografiler ise diş hekimliğinde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri olup, baş ve boyun bölgesindeki kalsifikasyonların ilk saptanmasında önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda klinik deneyim ve radyolojik eğitimin bu oluşumların doğru tanınmasında belirleyici olduğunu göstermektedir. Özellikle karotis arter

² Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0000-0001-7760-2331

³ Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0009-0003-3810-4817

⁴ Arş. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0009-0009-6257-9517

kalsifikasyonlarının erken fark edilmesi, sistemik vasküler hastalıkların erken tanısında kritik öneme sahiptir (Schneider et al., 2024).

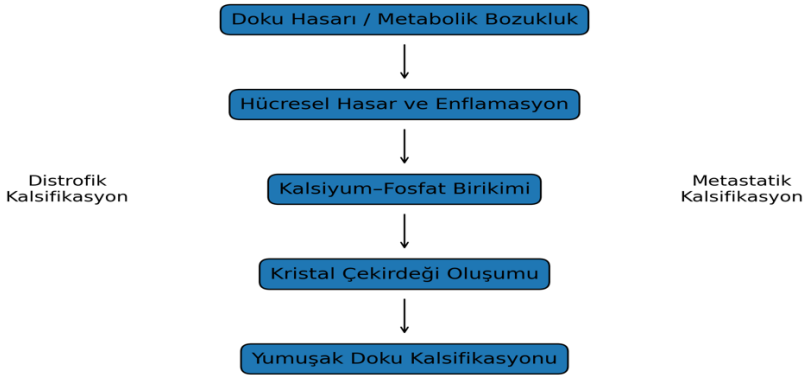
Bu bölümde maksillofasiyal bölgede görülen yumuşak doku kalsifikasyonlarının oluşum mekanizmaları, radyolojik özellikleri, ayırıcı tanı prensipleri ve klinik yaklaşım yöntemleri ele alınarak günlük klinik uygulamalara katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

2. Kalsifikasyon Oluşum Mekanizmaları

Yumuşak doku kalsifikasyonları, normalde mineralizasyon göstermeyen yumuşak dokular içerisinde kalsiyum tuzlarının birikmesi sonucu gelişen heterotopik mineralizasyon süreçleridir. Maksillofasiyal bölgede görülen bu oluşumlar çoğunlukla asemptomatik seyretmekte ve rutin dental görüntülemeler sırasında tesadüfi olarak saptanmaktadır. Kalsifikasyonların oluşum mekanizmalarının anlaşılması, radyolojik değerlendirme ve klinik yaklaşım açısından önem taşımaktadır (Muduli, 2020).

Yumuşak doku kalsifikasyonları oluşum mekanizmalarına göre genel olarak distrofi, metastatik ve idiyoPATİK kalsifikasyonlar şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bazı durumlarda travmatik ya da iyatrojenik nedenlere bağlı kalsifikasyonlar da görülebilmektedir.

Yumuşak doku kalsifikasyonlarının oluşum mekanizması:



Distrofik kalsifikasyon hasarlı dokuda normal serum kalsiyum düzeylerinde gelişirken, metastatik kalsifikasyon artmış serum kalsiyum/fosfat düzeyleri sonucu sağlam dokularda ortaya çıkar.

2.1 Distrofik Kalsifikasyon

Distrofik kalsifikasyon, serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri normal olmasına rağmen hasarlı veya nekrotik dokularda mineral birikimi sonucu ortaya çıkan en yaygın kalsifikasyon tipidir. Doku hasarı sonrasında hücre membran bütünlüğünün bozulması ve hücre içi kalsiyum metabolizmasının kaybı sonucunda mineral çökmesi için uygun ortam oluşmaktadır. Özellikle kronik inflamasyon bölgelerinde meydana gelen hücresel yıkım ve doku dejenerasyonu, kalsiyum tuzlarının birikimini kolaylaştırmaktadır.

Maksillofasiyal bölgede görülen lenf nodu kalsifikasyonları, kronik enfeksiyon alanları ve tonsillolitler distrofi kalsifikasyonun sık görülen örnekleri arasında yer almaktadır. Bu kalsifikasyonlar çoğunlukla asemptomatik olup radyolojik incelemeler sırasında tesadüfi olarak saptanmaktadır (Muduli, 2020).

2.2 Metastatik Kalsifikasyon

Metastatik kalsifikasyon, serum kalsiyum veya fosfat düzeylerinin yükselmesine bağlı olarak sağlam dokularda mineral çökmesiyle karakterizedir. Bu durumda kalsifikasyon gelişimi lokal doku hasarından bağımsız olup genellikle sistemik metabolik hastalıklarla ilişkilidir.

Metastatik kalsifikasyon gelişimine en sık neden olan durumlar arasında hiperparatiroidizm, kronik böbrek yetmezliği, maligniteler, D vitamini fazlalığı ve kemik yıkımının arttığı hastalıklar yer almaktadır. Artan serum kalsiyum-fosfat çarpımı sonucunda özellikle vasküler yapılar ve çeşitli yumuşak dokularda kalsifikasyon gelişebilmektedir. Bu nedenle metastatik kalsifikasyon saptanan hastalarda sistemik hastalık varlığı mutlaka değerlendirilmelidir (Muduli, 2020).

2.3 İdiyopatik Kalsifikasyon

İdiyopatik kalsifikasyonlarda belirgin bir lokal doku hasarı ya da sistemik mineral metabolizma bozukluğu bulunmamakta ve serum kalsiyum düzeyleri normal sınırlar içerisinde seyretmektedir. Bu kalsifikasyon tipinde oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır.

Maksillofasiyal bölgede görülen sialolitler ve flebolitler en sık karşılaşılan idiyopatik kalsifikasyon örneklerindedir. Özellikle tükürük bezlerinde sekresyon stazı ve kanal tıkanıklığı geliştiğinde klinik semptomlar ortaya çıkabilmektedir (Muduli, 2020).

2.4 Travmatik ve İyatrojenik Kalsifikasyonlar

Cerrahi girişimler, travmalar veya enjeksiyonlar sonrası gelişen doku hasarı sonucunda bazı durumlarda yumuşak dokularda kalsifikasyon veya ossifikasyon gelişebilmektedir. Travma sonrası gelişen hematoma alanlarında zamanla kalsifikasyon oluşabilir ve kas dokusunda heterotopik kemik oluşumu ile karakterize miyozitis ossifikans görülebilir.

Bu tür kalsifikasyonlar maksillofasiyal bölgede nadir görülmekle birlikte özellikle cerrahi öyküsü bulunan hastalarda ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır (Muduli, 2020).

Klinik Önemi

Kalsifikasyon oluşum mekanizmasının doğru anlaşılması, saptanan lezyonun lokal inflamasyon sonucu mu geliştiği, sistemik bir hastalığın göstergesi olup olmadığı veya klinik müdahale gerektirip gerektirmediği konusunda yol gösterici olmaktadır. Bu nedenle radyografik değerlendirme sırasında kalsifikasyonların sınıflandırılması klinik karar sürecinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır.

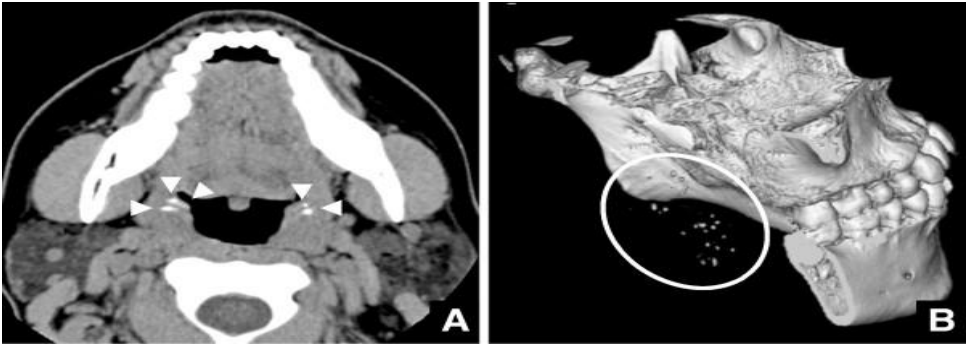
3. Maksillofasiyal Bölgede Görülen Başlıca Kalsifikasyonlar

Maksillofasiyal bölgede görülen yumuşak doku kalsifikasyonları çoğunlukla radyolojik incelemeler sırasında tesadüfi olarak saptanmakta ve çoğu vakada klinik semptom oluşturmamaktadır. Bununla birlikte bazı kalsifikasyonlar lokal enfeksiyon, kanal tıkanıklığı veya sistemik hastalıkların göstergesi olabilmekte ve doğru tanınmaları klinik yönetim açısından önem taşımaktadır (Muduli, 2020). Bu bölgede en sık karşılaşılan kalsifikasyon tipleri aşağıda özetlenmiştir.

3.1 Tonsillolitler

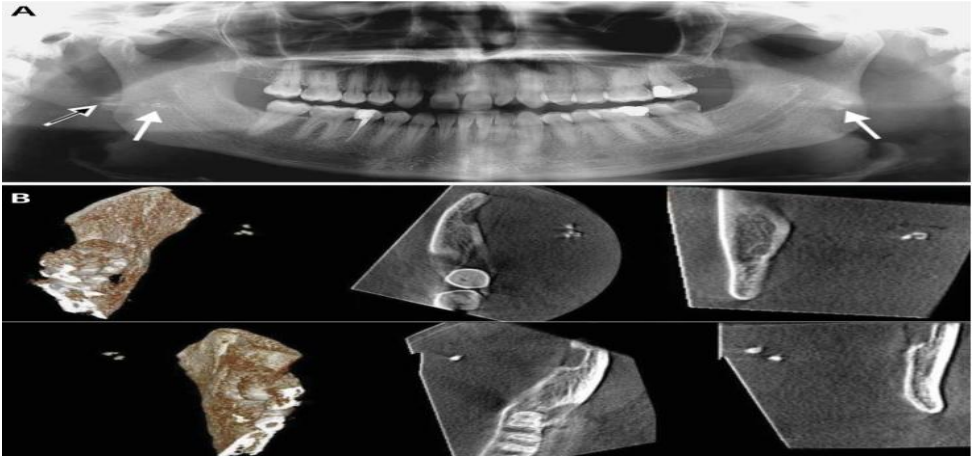
Tonsillolitler, palatin tonsillerin kriptalarında biriken epitel artıkları, bakteri kolonileri ve gıda partiküllerinin zamanla mineralize olması sonucu oluşan kalsifiye yapılarıdır. Genellikle kronik tonsillit öyküsü olan bireylerde görülmektedir.

Çoğu tonsillolit asemptomatik olmakla birlikte bazı hastalarda ağız kokusu, yabancı cisim hissi veya yutma sırasında rahatsızlık hissi oluşturabilir. Panoramik radyografilerde mandibular ramus arka bölgesinde, orofarenks lokalizasyonunda düzensiz sınırlı, küçük radyopak odaklar şeklinde izlenmektedir. CBCT incelemeleri, lokalizasyonun netleştirilmesinde önemli katkı sağlar.



Kaynak: ResearchGate üzerinde yayımlanan tonsillolit olgu sunumundan uyarlanmıştır.

Tonsillolitler çoğunlukla tedavi gerektirmez; ancak semptomatik vakalarda mekanik temizleme veya nadiren tonsillektomi düşünülebilir (Bayramov, Üsdar Öztürk, & Erçalık Yalçınkaya, 2022).



Kaynak: Imaging Science in Dentistry dergisinde yayımlanan çalışmadan uyarlanmıştır



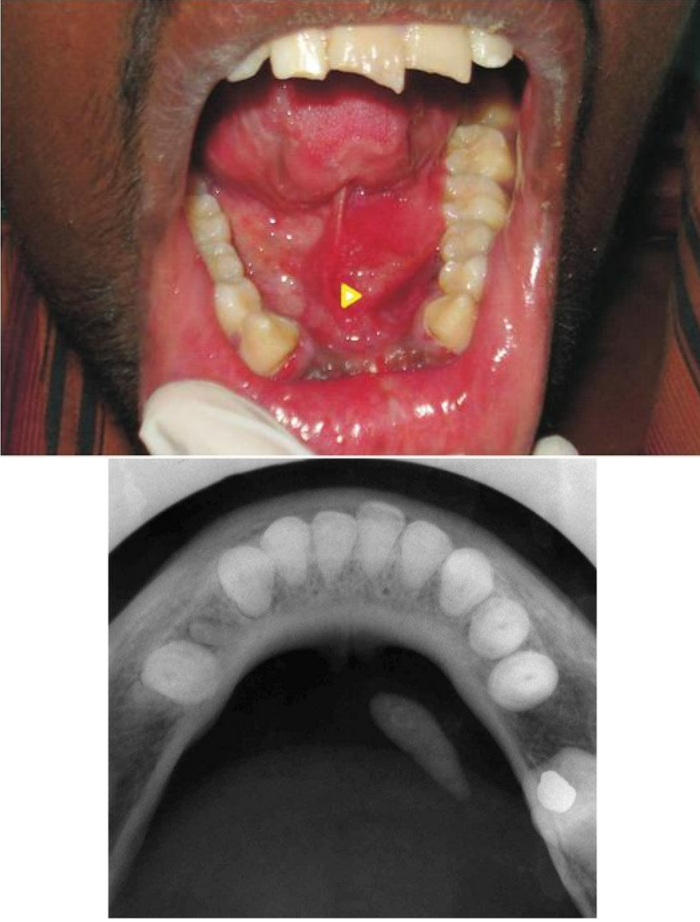
Kaynak: Klinik eğitim materyalinden uyarlanmıştır.

3.2 Sialolitler

Sialolitler, tükürük bezleri veya kanal sistemleri içerisinde gelişen kalsifiye taş oluşumlarıdır ve en sık submandibular bez ve Wharton kanalı etkilenmektedir. Submandibular bez salgısının daha viskoz olması, kanalın uzun ve yukarı doğru seyretmesi taş oluşumuna yatkınlık oluşturmaktadır.

Klinik olarak özellikle yemek sırasında gelişen ağrı ve bezde şişlik en sık bulgudur. Panoramik radyografilerde mandibula alt kenarı ve posterior bölgede oval veya silindirik radyopak yapılar şeklinde izlenebilir. Kanal tıkanıklığı uzun süre devam ederse enfeksiyon gelişebilir.

Tedavi yaklaşımı taşın lokalizasyonuna göre değişmekte olup küçük taşlar konservatif yöntemlerle uzaklaştırılabilirken daha büyük taşlar cerrahi girişim gerektirebilir (Muduli, 2020).



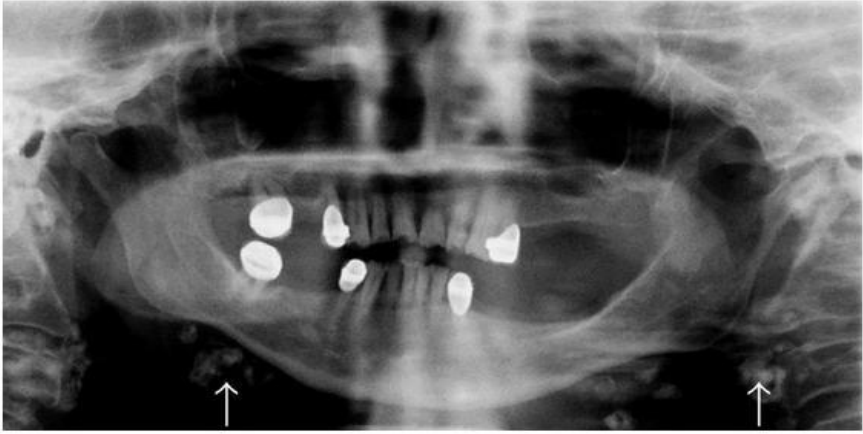
Şekil X. Sol submandibular bezde sialolithiasis olgusuna ait panoramik radyografi görünümü.

Kaynak: ResearchGate üzerinde paylaşılan klinik olgu sunumundan uyarlanmıştır.

3.3 Lenf Nodu Kalsifikasyonları

Lenf nodu kalsifikasyonları genellikle kronik enfeksiyonlar, özellikle granülomatöz enfeksiyonlar sonrası gelişmektedir. Enfeksiyon süreci sonucunda nodal yapı zamanla fibrozise uğrar ve mineralizasyon gelişebilir.

Radyografik olarak düzensiz konturlu, lobüle veya karnabahar görünümüne benzeyen radyopak yapılar şeklinde izlenirler. Çoğunlukla submandibular veya servikal bölgede lokalize olmaktadır.



Şekil X. Servikal bölgede bilateral kalsifiye lenf nodlarının panoramik radyografide izlenen görünümü.

Kaynak: ResearchGate üzerinde yayımlanan klinik olgu görüntüsünden uyarlanmıştır

Bu kalsifikasyonlar genellikle klinik müdahale gerektirmez; ancak ayırıcı tanıda sialolit veya vasküler kalsifikasyonlardan ayrılması önem taşımaktadır (Muduli, 2020).

3.4 Flebolitler

Flebolitler, venöz yapılar içerisinde gelişen trombüslerin zamanla kalsifiye olması sonucu oluşan yapılar olup sıklıkla vasküler malformasyonlar veya hemanjiyomlarla ilişkilidir.

Radyografide genellikle merkezinde daha az yoğunluk bulunan, çevresi daha yoğun radyopak halkalar şeklinde, yani tipik “hedef” veya “boğa gözü” görünümü oluştururlar. Birden fazla sayıda bulunmaları sık rastlanan bir durumdur.



Şekil X. Maksillofasiyal bölgede vasküler yapılarla ilişkili çoklu flebolitlerin panoramik radyografide görünümü.

Kaynak: ResearchGate üzerinde yayımlanan klinik olgu sunumundan uyarlanmıştır.

Flebolitlerin saptanması, altta yatan vasküler lezyon varlığı açısından önem taşımaktadır ve gerekli durumlarda ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır (Muduli, 2020).

3.5 Stylohyoid Ligament Ossifikasyonu

Stylohyoid ligamentin kalsifikasyonu veya ossifikasyonu, temporal kemikten hyoid kemiğe uzanan ligament boyunca mineralizasyon gelişmesiyle ortaya çıkar. Çoğu vakada asemptomatik olup panoramik radyografilerde tesadüfi olarak saptanır.

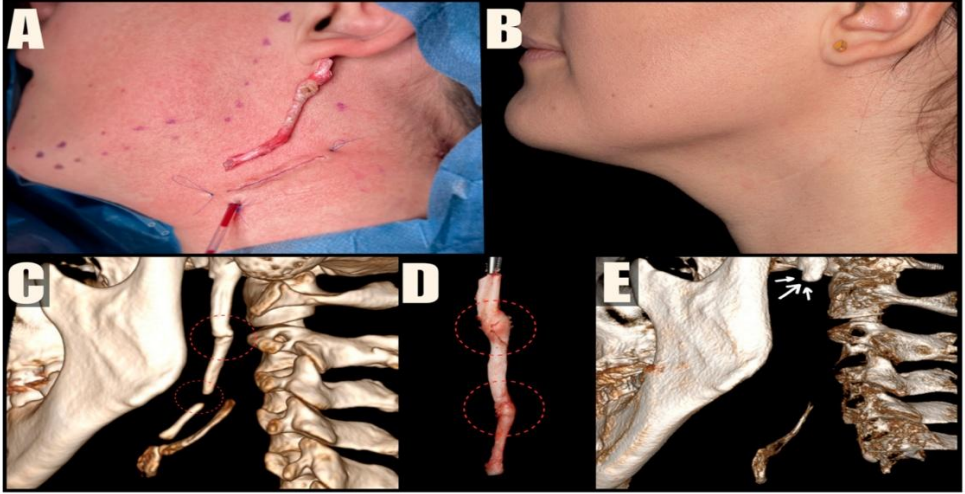
Bazı hastalarda uzamış styloid çıkıntı veya ossifiye ligament yapıları Eagle sendromu olarak bilinen tabloya yol açarak yutma güçlüğü, yüz ağrısı veya kulak ağrısına neden olabilir.



Şekil X. Stylohyoid ligament boyunca gelişen ossifikasyonun panoramik radyografide görünümü.

Kaynak: ResearchGate üzerinde paylaşılan klinik vaka görüntüsünden uyarlanmıştır.

Panoramik radyografilerde mandibular ramusun arka bölgesinde aşağı doğru uzanan lineer radyopak yapı şeklinde görülmektedir. Semptomatik vakalarda cerrahi müdahale gerekebilir (Bayramov ve ark., 2022).



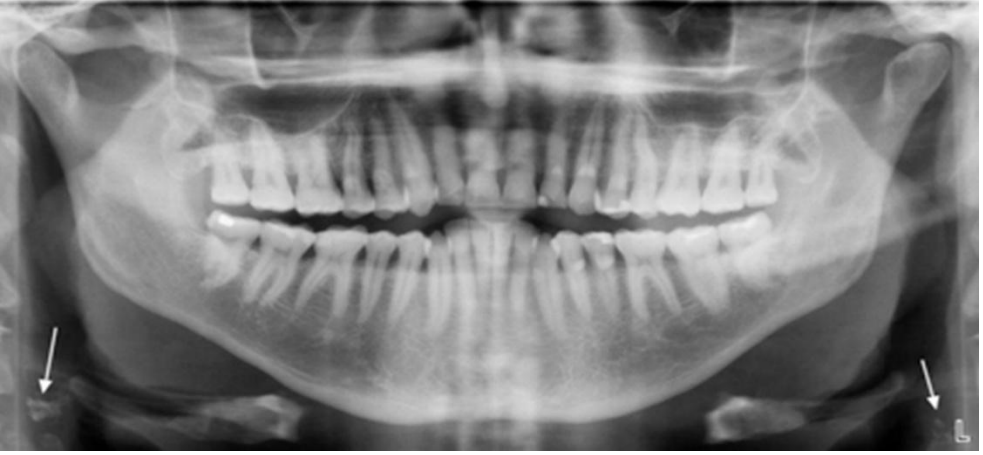
Şekil X. Eagle sendromunda uzamış styloid çıkıntının cerrahi ve radyolojik değerlendirilmesi: (A) cerrahi ekspozisyon, (B) postoperatif görünüm, (C) üç boyutlu görüntüleme uzamış styloid çıkıntı, (D) çıkarılan ossifiye segment, (E) rezeksiyon sonrası kontrol görüntüsü.

Kaynak: Schneider, D., ve ark. (2023). Outcomes of elongated styloid process syndrome treated with surgical approach. *Journal of Clinical Medicine*. MDPI. (Uyarlanmıştır.)

3.6 Karotis Arter Kalsifikasyonları

Karotis arter kalsifikasyonları, karotis arter bifurkasyon bölgesindeki aterosklerotik plakların mineralizasyonu sonucu ortaya çıkar ve klinik açıdan en önemli kalsifikasyon türlerinden biridir.

Panoramik radyografilerde mandibular açı hizasında, C3–C4 vertebra düzeyinde düzensiz radyopak alanlar şeklinde izlenebilir. Bu bulgunun saptanması, inme riski taşıyan hastaların erken tanısı açısından önemli olup hastanın tıbbi değerlendirmeye yönlendirilmesini gerektirebilir.



Şekil X. Karotis arter bifurkasyon bölgesinde izlenen aterosklerotik kalsifikasyonun panoramik radyografide görünümü.

Kaynak: Colgate Oral Health Network eğitim materyalinden uyarlanmıştır.

Çalışmalar, klinik deneyim arttıkça bu kalsifikasyonların radyografilerde daha doğru tanındığını göstermektedir (Schneider et al., 2024).

4. Radyolojik Değerlendirme

Maksillofasiyal bölgede görülen yumuşak doku kalsifikasyonları çoğunlukla dental görüntüleme sırasında tesadüfi olarak saptanmaktadır. Bu nedenle diş hekimleri ve çene cerrahlarının panoramik radyografi ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) görüntülerini değerlendirirken yalnızca dental yapıları değil, çevre yumuşak dokuları da dikkatle incelemeleri gerekmektedir. Radyolojik değerlendirme sırasında lezyonun lokalizasyonu, morfolojisi, yoğunluğu ve çevre anatomik yapılarla ilişkisi ayırıcı tanı açısından belirleyici olmaktadır (Muduli, 2020).

4.1 Panoramik Radyografi Bulguları

Panoramik radyografi, diş hekimliğinde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri olup baş ve boyun bölgesinin geniş bir alanını tek görüntüde değerlendirme imkânı sağlamaktadır. Bu nedenle birçok yumuşak doku kalsifikasyonu rutin panoramik görüntülerde tesadüfi olarak saptanmaktadır.

Panoramik radyografilerde kalsifikasyonlar genellikle çevre yumuşak dokular içerisinde yer alan düzensiz, nodüler veya lineer radyopak alanlar şeklinde görülmektedir. Tonsillolitler genellikle mandibular ramus arka bölgesinde kümelenmiş radyopak odaklar halinde izlenirken, sialolitler mandibula alt kenarı boyunca veya submandibular bez lokalizasyonunda oval radyopak yapılar şeklinde görülmektedir. Stylohyoid ligament ossifikasyonu ise mandibular ramusun arka kısmından aşağı doğru uzanan lineer radyopak görünüm oluşturur.

Ancak panoramik radyografinin iki boyutlu yapısı nedeniyle anatomik süperpozisyon ve distorsiyon oluşabilmekte, bu durum lezyonların gerçek lokalizasyonunun belirlenmesini zorlaştırabilmektedir. Ayrıca klinik deneyim eksikliği bazı kalsifikasyonların gözden kaçmasına yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalar klinik deneyimin artmasıyla kalsifikasyonların doğru tanınma oranının yükseldiğini göstermektedir (Schneider et al., 2024).

4.2 CBCT Avantajları

Konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT), maksillofasiyal bölgenin üç boyutlu olarak değerlendirilmesine olanak tanıyarak kalsifikasyonların lokalizasyonu ve morfolojisinin daha doğru biçimde analiz edilmesini sağlamaktadır.

CBCT görüntüleme sayesinde kalsifikasyonların:

- Hangi anatomik yapıya ait olduğu,
- Yumuşak doku veya kemik ile ilişkisi,
- Tek taraflı mı yoksa bilateral mi olduğu,
- Çevre dokularla ilişkisi

daha net biçimde belirlenebilmektedir. Özellikle panoramik radyografilerde süperpozisyon nedeniyle net ayırt edilemeyen tonsillolit, sialolit ve vasküler kalsifikasyonların lokalizasyonu CBCT ile daha güvenilir biçimde değerlendirilebilmektedir.

Geniş örneklemlerli çalışmalar, CBCT incelemelerinde yumuşak doku kalsifikasyonlarının önemli bir kısmının tesadüfi bulgu olarak saptandığını ve klinisyenlerin bu oluşumları tanımasının erken tanı açısından önemli olduğunu göstermektedir (Bayramov, Üsdar Öztürk, & Erçalık Yalçınkaya, 2022).

4.3 Lokalizasyon ve Morfolojik Değerlendirme

Kalsifikasyonların ayırıcı tanısında en önemli kriterlerden biri lezyonun lokalizasyonudur. Anatomik yapıların iyi bilinmesi, lezyonun hangi dokuya ait olabileceğinin belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır.

Morfolojik değerlendirme sırasında şu özellikler dikkate alınmalıdır:

- Lezyonun şekli (oval, lineer, nodüler)
- Sınırlarının düzenli ya da düzensiz oluşu
- Yoğunluk dağılımı
- Tek veya çoklu oluşu
- Bilateral veya unilateral yerleşim

- Anatomik yapılara göre konumu

Örneğin flebolitler sıklıkla merkezinde daha düşük yoğunluk bulunan halka şeklinde yapı gösterirken, lenf nodu kalsifikasyonları düzensiz ve lobüle görünümüne sahiptir. Stylohyoid ligament ossifikasyonu ise lineer uzanım göstermektedir. Karotis arter kalsifikasyonları genellikle mandibular açı hizasında düzensiz radyopak odaklar şeklinde izlenmektedir.

Doğru lokalizasyon ve morfolojik analiz, gereksiz cerrahi müdahalelerin önlenmesi ve sistemik hastalık şüphesi bulunan hastaların uygun şekilde yönlendirilmesi açısından önem taşımaktadır (Muduli, 2020).

5. Ayırıcı Tanı Yaklaşımı

Maksillofasiyal bölgede görülen yumuşak doku kalsifikasyonlarının doğru şekilde tanımlanması, gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesi ve sistemik hastalık risklerinin erken dönemde belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Radyografilerde saptanan kalsifikasyonların değerlendirilmesinde sistematik bir yaklaşım izlenmeli ve lezyonlar lokalizasyon, morfoloji, yoğunluk özellikleri ve klinik bulgular ile birlikte ele alınmalıdır (Muduli, 2020).

Ayırıcı tanı sürecinde değerlendirilen temel kriterler lokalizasyon, lezyonun şekil ve yoğunluk özellikleri, klinik semptomların varlığı ve oluşumun bilateral ya da unilateral yerleşim göstermesidir.

5.1 Lokalizasyon

Ayırıcı tanıda en önemli parametrelerden biri kalsifikasyonun anatomik lokalizasyonudur. Maksillofasiyal bölgedeki birçok kalsifikasyon belirli anatomik bölgelerde görülmeye eğilimindedir ve doğru anatomik değerlendirme tanıya büyük ölçüde katkı sağlamaktadır.

Örneğin tonsillolitler genellikle mandibular ramusun arka bölümüne projekte olurken, sialolitler çoğunlukla submandibular bez veya kanal sistemleri boyunca izlenmektedir. Stylohyoid ligament ossifikasyonu mandibular ramus posteriorundan inferior yönde uzanan lineer radyopak yapı şeklinde görülmektedir. Karotis arter kalsifikasyonları ise mandibular açı hizasında ve servikal vertebraların önünde lokalize olmaktadır.

Bu nedenle panoramik radyografi değerlendirilirken yalnızca dişler ve alveoler kemik değil, komşu anatomik bölgeler de dikkatle incelenmelidir. Gerekli durumlarda CBCT görüntüleme ile gerçek lokalizasyon daha net belirlenebilir (Bayramov, Üsdar Öztürk, & Erçalık Yalçınkaya, 2022).

5.2 Şekil ve Yoğunluk Özellikleri

Kalsifikasyonların morfolojik özellikleri ayırıcı tanıda önemli ipuçları sunmaktadır. Radyolojik değerlendirmede lezyonun sınırları, şekli ve iç yoğunluk dağılımı incelenmelidir.

Flebolitler genellikle merkezinde daha düşük yoğunluk bulunan konsantrik halkalar şeklinde görünüm oluştururken, lenf nodu kalsifikasyonları düzensiz, lobüle ve parçalı yapı göstermektedir. Sialolitler yoğunlukla oval veya silindirik şekilli, iyi sınırlı radyopak kitleler olarak izlenmektedir. Stylohyoid ligament ossifikasyonu ise lineer uzanım gösteren radyopak yapı şeklindedir.

Yoğunluk dağılımındaki farklılıklar lezyonun gelişim evresi hakkında da bilgi verebilir. Daha heterojen yoğunluk gösteren lezyonlar genellikle uzun süreli inflamasyon veya dejeneratif süreçlerle ilişkilidir (Muduli, 2020).

5.3 Klinik Semptomların Değerlendirilmesi

Birçok yumuşak doku kalsifikasyonu asemptomatik olmakla birlikte bazı durumlarda klinik bulgular tanıya önemli katkı sağlar. Klinik değerlendirme sırasında hastanın şikâyetleri mutlaka radyolojik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır.

Örneğin yemek sırasında gelişen ağrı ve bez şişliği sialolit varlığını düşündürürken, kronik ağız kokusu ve boğazda yabancı cisim hissi tonsillolitlerle ilişkili olabilir. Stylohyoid ligament ossifikasyonu bazı hastalarda yutma güçlüğü ve yüz ağrısı ile seyredebilirken, karotis arter kalsifikasyonları genellikle asemptomatik olup sistemik risk göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu nedenle radyolojik bulguların klinik semptomlarla birlikte değerlendirilmesi doğru tanıya ulaşmada kritik öneme sahiptir (Schneider et al., 2024).

5.4 Bilateralite ve Dağılım Özellikleri

Kalsifikasyonların tek taraflı ya da iki taraflı görülmesi de ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir. Bazı kalsifikasyon türleri sıklıkla bilateral yerleşim göstermektedir.

Örneğin tonsillolitler ve stylohyoid ligament ossifikasyonları sıklıkla iki taraflı izlenebilirken, sialolitler yoğunlukla tek taraflı görülmektedir. Vasküler kalsifikasyonlar ise her iki tarafta farklı derecelerde saptanabilir.

CBCT çalışmalarında birçok yumuşak doku kalsifikasyonunun bilateral yerleşim gösterebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle panoramik radyografiler değerlendirilirken her iki tarafın simetrik olarak incelenmesi önem taşımaktadır (Bayramov ve ark., 2022).

6. Klinik Yaklaşım ve Tedavi Endikasyonları

Maksillofasial bölgede saptanan yumuşak doku kalsifikasyonlarının büyük kısmı tesadüfi radyolojik bulgu niteliğinde olup tedavi gerektirmemektedir.

Bununla birlikte bazı kalsifikasyonlar fonksiyonel bozukluklara, enfeksiyon gelişimine veya sistemik hastalık riskine işaret edebildiğinden klinik yaklaşım dikkatle planlanmalıdır. Klinik karar sürecinde lezyonun lokalizasyonu, semptom oluşturup oluşturmadığı, enfeksiyon riski ve sistemik ilişkisi birlikte değerlendirilmelidir (Muduli, 2020).

Çene cerrahisi pratiğinde yaklaşım genellikle üç temel başlık altında ele alınmaktadır: yalnızca takip gerektiren durumlar, cerrahi müdahale gerektiren vakalar ve sistemik değerlendirme amacıyla tıbbi konsültasyon gerektiren bulgular.

6.1 Takip Gerektiren Durumlar

Birçok yumuşak doku kalsifikasyonu asemptomatik olup aktif tedavi gerektirmez. Bu tür vakalarda klinik yaklaşım genellikle hastanın bilgilendirilmesi ve periyodik takip şeklindedir.

Takip önerilen başlıca durumlar şunlardır:

- Asemptomatik tonsillolitler
- Semptom oluşturmeyen stylohyoid ligament ossifikasyonları
- Klinik belirti vermeyen lenf nodu kalsifikasyonları
- Tesadüfi saptanan flebolitler
- Küçük ve kanal obstrüksiyonu oluşturmeyen sialolitler

Bu olgularda cerrahi girişim önerilmez. Hastalara lezyonun genellikle zararsız olduğu açıklanmalı ve rutin dental kontroller sırasında radyolojik takip yapılmalıdır. Ancak semptom gelişmesi halinde tedavi planı yeniden değerlendirilmelidir.

CBCT çalışmalarında görülen birçok kalsifikasyonun klinik müdahale gerektirmeden izlenebildiği bildirilmektedir (Bayramov, Üsdar Öztürk, & Erçalık Yalçınkaya, 2022).

6.2 Cerrahi Müdahale Gerektiren Vakalar

Cerrahi girişim genellikle fonksiyonel bozukluk, ağrı, enfeksiyon veya tekrar eden inflamasyon varlığında düşünülmektedir. Cerrahi karar süreci her hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Sialolitiazis

Submandibular bez taşları en sık cerrahi müdahale gerektiren kalsifikasyon türüdür. Kanal obstrüksiyonuna bağlı olarak yemek sırasında ağrı, şişlik ve tekrarlayan enfeksiyon atakları gelişebilir.

Cerrahi seçenekler şunlardır:

- Kanal içi küçük taşların intraoral çıkarılması
- Sialendoskopik taş uzaklaştırılması
- Büyük taşlarda bez eksizyonu

Erken dönemde müdahale edilmemesi kronik sialadenit ve bez fonksiyon kaybına yol açabilir.

Semptomatik Stylohyoid Ligament Ossifikasyonu (Eagle Sendromu)

Bazı hastalarda uzamış styloid çıkıntı veya ossifiye ligament yapısı:

- Yutma ağrısı,
- Kulak ağrısı,
- yüz ve boyun ağrısı oluşturabilir.

Semptomatik vakalarda intraoral veya ekstraoral yaklaşımla styloid çıkıntının kısaltılması cerrahi tedavi seçeneğidir.

Büyük Tonsillolitler

Nadiren büyük tonsillolitler yutma güçlüğü, halitosis ve kronik enfeksiyona neden olabilir. Tekrarlayan vakalarda tonsillektomi düşünülebilir.

Vasküler Lezyonlarla İlişkili Flebolitler

Flebolit varlığı, altta yatan vasküler malformasyon göstergesi olabilir. Cerrahi girişim planlanmadan önce mutlaka vasküler yapı değerlendirilmelidir; aksi takdirde ciddi kanama riski oluşabilir.

Cerrah için en önemli kural: flebolit görülen bölgede kör cerrahi girişimden kaçınılmalıdır (Muduli, 2020).

6.3 Tıbbi Konsültasyon Gerektiren Bulgular

Bazı kalsifikasyonlar sistemik hastalık riskinin erken göstergesi olabilir ve hastanın ilgili tıbbi branşlara yönlendirilmesi gerekebilir.

Karotis Arter Kalsifikasyonları

Panoramik radyografilerde karotis arter bifurkasyon bölgesinde görülen kalsifikasyonlar, aterosklerotik plak varlığını gösterebilir ve inme riskinin habercisi olabilir.

Bu tür bulgular saptandığında hastanın:

- Aile hekimine,
- nörolojiye,
- kardiyolojiye yönlendirilmesi önerilmektedir.

Metastatik Kalsifikasyon Şüphesi

Yaygın ve simetrik kalsifikasyonlar saptandığında:

- Hiperparatiroidi
- Böbrek yetmezliği
- Metabolik hastalıklar araştırılmalıdır.

Bu hastalarda serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri değerlendirilmelidir.

Çalışmalar, dental görüntülemelerde saptanan bazı kalsifikasyonların hastalarda daha önce tanı almamış sistemik hastalıkların ilk bulgusu olabileceğini göstermektedir (Schneider et al., 2024).

Klinik Karar Özeti (Cerrahi Perspektif)

Maksillofasiyal bölgede saptanan yumuşak doku kalsifikasyonlarında cerrahi karar süreci, yalnızca radyolojik bulgulara dayanılarak değil, klinik semptomlar, fonksiyonel etkilenme ve olası sistemik ilişkiler birlikte değerlendirilerek yürütülmelidir. Güncel literatür, bu oluşumların önemli bir bölümünün tesadüfi bulgu niteliğinde olduğunu ve gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesi için sistematik bir klinik değerlendirme algoritmasının uygulanmasının önemini vurgulamaktadır (Muduli, 2020; Bayramov, Üsdar Öztürk, & Erçalık Yalçınkaya, 2022).

Cerrahi yaklaşım planlanmadan önce aşağıdaki temel klinik soruların sistematik biçimde değerlendirilmesi önerilmektedir:

- Lezyon ağrı, şişlik veya hassasiyet gibi klinik semptomlara neden olmakta mıdır?
- Kalsifikasyon çiğneme, yutma, konuşma veya tükürük akışı gibi fonksiyonel süreçleri etkilemekte midir?
- Kanal obstrüksiyonu veya kronik inflamasyon nedeniyle enfeksiyon gelişme riski bulunmakta mıdır?
- Lezyon vasküler yapılarla ilişkili olabilecek bir oluşum (örneğin flebolit veya vasküler malformasyon) göstergesi olabilir mi?
- Bulgular sistemik metabolik veya vasküler hastalıkların erken belirtisi olabilecek özellikler taşımakta mıdır?

Bu değerlendirme süreci, asemptomatik ve klinik önemi sınırlı lezyonlarda gereksiz cerrahi müdahalelerin önlenmesini sağlarken, fonksiyonel bozukluk veya enfeksiyon riski oluşturan durumlarda uygun zamanda cerrahi tedavi uygulanmasına olanak tanımaktadır. Özellikle vasküler yapı ile ilişkili olabilecek lezyonlarda cerrahi girişim öncesinde ayrıntılı radyolojik değerlendirme

yapılması, ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır (Schneider et al., 2024).

Sonuç olarak, cerrahi karar sürecinde klinik semptomlar, radyolojik özellikler ve sistemik risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi, hem hasta güvenliği hem de tedavi başarısı açısından temel yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Maksillofasiyal Bölgede Saptanan Kalsifikasyonlara Klinik Yaklaşım

Radyografik inceleme sırasında maksillofasiyal bölgede kalsifikasyon saptandığında değerlendirme süreci sistematik biçimde yürütülmelidir. İlk aşamada lezyonun lokalizasyonu, morfolojik özellikleri ve komşu anatomik yapılarla ilişkisi analiz edilerek olası kaynak dokular belirlenir. Klinik değerlendirme aşamasında hastada ağrı, şişlik, yutma güçlüğü, yemek sırasında tükürük bezinde şişlik oluşumu veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü bulunup bulunmadığı sorgulanmalıdır. Semptomatik olmayan olgularda genellikle klinik takip ve hasta bilgilendirmesi yeterli olurken, semptom varlığında lezyonun fonksiyonel etkileri değerlendirilmelidir. Fonksiyonel bozuklukların özellikle tükürük akışında engellenme, çiğneme ve yutma güçlüğü ya da tekrarlayan enfeksiyon atakları ile kendini göstermesi durumunda cerrahi müdahale gereksinimi gündeme gelebilir. Ancak cerrahi planlama öncesinde lezyonun vasküler kökenli olup olmadığı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Flebolit varlığı veya vasküler malformasyon şüphesi bulunan durumlarda ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulmalı ve potansiyel kanama riski nedeniyle kör cerrahi girişimlerden kaçınılmalıdır. Bunun yanı sıra bazı kalsifikasyonların sistemik hastalıkların erken bulgusu olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle karotis arter kalsifikasyonlarının saptanması, yaygın bilateral kalsifikasyonların bulunması veya metabolik bozukluk şüphesi durumlarında hastanın ilgili tıbbi branşlara yönlendirilmesi önerilmektedir. Sonuç olarak klinik yaklaşım; yalnızca radyolojik bulgulara değil, klinik semptomlara, fonksiyonel etkilenmeye ve sistemik hastalık olasılığına dayandırılmalı; böylece hastalar uygun şekilde klinik takip, cerrahi tedavi veya tıbbi konsültasyon seçeneklerinden biri doğrultusunda yönlendirilmelidir.

7. Sonuç

Maksillofasiyal bölgede saptanan yumuşak doku kalsifikasyonları, çoğunlukla rutin dental görüntüleme sırasında tesadüfi olarak fark edilen ve çoğu vakada doğrudan tedavi gerektirmeyen oluşumlardır. Bununla birlikte bazı kalsifikasyon tipleri lokal inflamatuvar süreçlerin, tükürük bezi kanal obstrüksiyonlarının veya sistemik metabolik ve vasküler hastalıkların erken göstergesi olabilmektedir. Bu nedenle bu oluşumların yalnızca radyolojik bir bulgu olarak değerlendirilmesi yerine klinik bağlam içerisinde yorumlanması gerekmektedir (Muduli, 2020).

Radyolojik değerlendirme sırasında kalsifikasyonların yalnızca varlığının değil; lokalizasyonunun, morfolojik özelliklerinin ve çevre anatomik yapılarla ilişkilerinin de sistematik biçimde analiz edilmesi ayırıcı tanı sürecini kolaylaştırmaktadır. Panoramik radyografilerin klinik pratikte yaygın kullanımı nedeniyle, diş hekimleri ve çene cerrahlarının yalnızca dental yapıları değil, çevre yumuşak doku alanlarını da dikkatle incelemeleri önem taşımaktadır. Klinik deneyim arttıkça bu tür bulguların tanınma oranının yükseldiği bildirilmektedir (Schneider ve ark., 2024).

Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi teknolojisinin yaygınlaşması, kalsifikasyonların gerçek anatomik yerleşimlerinin ve çevre yapılarla ilişkilerinin daha doğru şekilde ortaya konmasını sağlamış ve özellikle panoramik radyografilerde süperpozisyon nedeniyle ayırt edilmesi güç olan lezyonların değerlendirilmesinde önemli katkılar sunmuştur. Çeşitli çalışmalar CBCT incelemelerinde tesadüfi kalsifikasyon bulgularının beklenenden daha sık görüldüğünü ve bu bulguların doğru yorumlanmasının klinik açıdan değer taşıdığını göstermektedir (Bayramov ve ark., 2022).

Cerrahi açıdan değerlendirildiğinde, semptom oluşturmeyen ve fonksiyonel kısıtlılık yaratmayan kalsifikasyonların büyük bölümü yalnızca takip gerektirirken; kanal tıkanıklığına, tekrarlayan enfeksiyonlara veya ağrıya yol açan durumlarda uygun cerrahi müdahale planlanmalıdır. Bunun yanı sıra vasküler kalsifikasyonların veya yaygın metabolik mineralizasyon bulgularının saptanması, hastanın ilgili tıbbi branşlara yönlendirilmesini gerektirebilir. Bu yönüyle dental radyolojik değerlendirme yalnızca lokal patolojilerin değil, potansiyel sistemik hastalıkların erken fark edilmesinde de önemli bir rol üstlenmektedir.

Sonuç olarak, maksillofasiyal bölgede görülen yumuşak doku kalsifikasyonlarının doğru yorumlanması; radyolojik bulguların klinik semptomlarla birlikte değerlendirilmesi, gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesi, müdahale gerektiren vakaların doğru belirlenmesi ve sistemik risk taşıyan hastaların uygun şekilde yönlendirilmesi açısından klinik pratiğin önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Bu nedenle diş hekimleri ve çene cerrahlarının görüntüleme değerlendirmelerinde yalnızca dental ve osseöz yapıları değil, komşu yumuşak dokuları da sistematik olarak incelemeleri önerilmektedir.

Kaynakça

- Bayramov, N., Üsdar Öztürk, A., & Erçalık Yalçınkaya, Ş. (2022). Incidental soft tissue calcifications in cone-beam computed tomography images: A retrospective study. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*, 28(2), 291–298.
- Muduli, M. (2020). Soft tissue calcifications in the orofacial region. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 14(4), 8573–8576.
- Schneider, B., Grün, P., Degel, U., Ströbele, D., Bandura, P., Pfaffeneder-Mantai, F., von See, C., & Turhani, D. (2024). Influence of clinical experience in detecting calcifications of the head and neck region on panoramic radiographs. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*.



BÖLÜM 20

Apikal Rezeksiyon ve Kullanılan Dolgu Materyalleri

Fariz Selimli Salimov¹ & Muhammed Said Altun² & Mustafa Fethi Besnili³

Giriş

Apikoektomi, diğer adıyla kök ucu rezeksiyonu; diş kökünün apikal bölümünün ve buna eşlik eden patolojik periapikal dokuların cerrahi olarak uzaklaştırılmasını, ardından kök kanal sisteminin retrograd yönden sızdırmaz biçimde kapatılmasını hedefleyen bir endodontik girişimdir. Bu işlem genellikle konvansiyonel kök kanal tedavisine ya da ortograd tekrar tedaviye rağmen iyileşme göstermeyen persistan periapikal lezyonlarda tercih edilir. Zaman içerisinde apikoektomi, görece daha invaziv kabul edilen klasik cerrahi uygulamalardan uzaklaşarak; gelişmiş büyütme sistemleri, mikrocerrahi enstrümanlar ve biyoyumlu materyaller sayesinde daha hassas, daha kontrollü ve başarı oranı daha yüksek bir tedavi yaklaşımına dönüşmüştür. Endodontik cerrahinin erken dönemlerinde uygulamalar; kısıtlı görüş alanı, yeterince gelişmemiş cerrahi enstrümanlar ve biyoyumluluğu net olmayan dolgu materyalleri eşliğinde gerçekleştiriliyordu. O dönemde tercih edilen klasik teknikler; geniş kemik pencereleri açılmasını, belirgin miktarda kemik dokusunun uzaklaştırılmasını ve retrograd dolgu için amalgam ya da çinko oksit-öjenol esaslı materyallerin kullanılmasını içeriyordu. Bu yöntemlerle birçok olguda başlangıçta klinik iyileşme sağlansa da, uzun dönem başarı oranları değişkenlik gösteriyor ve komplikasyon insidansı nispeten yüksek seyrediyordu. Zamanla görüntüleme sistemlerindeki ilerlemeler, mikrocerrahiye özgü hassas aletlerin geliştirilmesi ve biyoyumlu materyallerin kullanıma girmesiyle birlikte apikal cerrahi anlayışı önemli ölçüde dönüşmüştür. Günümüzde yaklaşım, daha konservatif kemik kaldırımı, artırılmış görselleştirme ve biyolojik prensiplere daha uygun uygulamalar üzerine temellenen minimal invaziv protokollere yönelmiştir. Dental Operating Microscope (DOM) teknolojisinin klinik uygulamaya girmesi, apikoektomi pratiğinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. Büyütme ve güçlü koaksiyel aydınlatma sayesinde cerrahi saha çok daha net değerlendirilebilmekte, bu da daha küçük insizyonların planlanmasına ve kemik dokusunun daha sınırlı kaldırılmasına olanak tanımaktadır. Ayrıca kök ucunun

¹ Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0000-0001-7760-2331

² Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0009-0003-3810-4817

³ Arş. Gör. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0009-0003-6995-3715

daha kontrollü rezeksiyonu yapılabilmekte; isthmus bölgeleri, aksesuar kanallar ve olası apikal çatlaklar daha ayrıntılı biçimde tespit edilebilmektedir.

Retrograd kavite hazırlığında geleneksel frez sistemlerinin yerine ultrasonik uçların kullanılması ise kök yüzeyinde daha hassas ve merkezlenmiş preparasyon yapılmasını sağlamıştır. Bu yaklaşım, hem kök yapısının korunmasına katkıda bulunur hem de yeterli derinlikte, temiz ve düzgün sınırlara sahip bir retropreparasyon elde edilmesini mümkün kılar. Böylece uzun dönemli sızdırmazlık ve sağlıklı periapikal iyileşme için daha elverişli bir biyolojik ortam oluşturulur.

Apikoektominin günümüzde ulaştığı yüksek başarı oranlarında, gelişmiş retrograd dolgu materyallerinin payı büyüktür. Özellikle Mineral trioxide aggregate (MTA) ile daha yeni nesil materyaller olan **Biodentine** ve çeşitli biyoseramik esaslı ürünler, kök ucu kapatılmasında önemli avantajlar sunmaktadır.

Bu materyaller; üstün sızdırmazlık özellikleri, yüksek biyouyumlulukları ve sert doku oluşumunu destekleyen biyolojik etkileri sayesinde periapikal dokuların iyileşmesini teşvik eder. Önceki kuşak dolgu maddeleriyle karşılaştırıldığında daha başarılı klinik sonuçlar sağlamış, enfeksiyonun tekrarlama riskini azaltmış ve apikal iyileşme sürecini daha öngörülebilir hale getirmiştir.

Tanı yöntemlerindeki gelişmeler, cerrahi başarının artmasına paralel olarak önemli ilerlemeler göstermiştir. Özellikle Cone Beam Computed Tomography (CBCT), kök kanal morfolojisinin, periapikal lezyonun hacminin, kortikal kemik devamlılığının ve maksiller sinüs ya da mandibular kanal gibi hayati anatomik oluşumlarla olan ilişkinin üç boyutlu olarak değerlendirilmesine olanak tanır. Bu ayrıntılı görüntüleme, doğru vaka seçimini kolaylaştırırken aynı zamanda risk analizi, prognoz tayini ve cerrahi planlamada daha bilinçli kararlar alınmasını sağlar.

Güncel çalışmalar, uygun endikasyonla ve deneyimli klinisyenler tarafından mikrocerrahi prensiplere uygun şekilde gerçekleştirilen apikoektomilerin oldukça yüksek başarı oranlarına ulaşabildiğini ortaya koymaktadır. Özellikle retrograd dolgunun etkin bir sızdırmazlık sağlaması ve enfeksiyon kontrolünün yeterli düzeyde olması durumunda başarı oranları %90'ın üzerine çıkabilmektedir. Bu oranlar, geçmişte uygulanan konvansiyonel cerrahi tekniklerde bildirilen ve %60–70 seviyelerinde kalan sonuçlarla belirgin bir karşıtlık göstermektedir.

Bu veriler, cerrahi hassasiyetin, uygun materyal seçiminin ve standartlaştırılmış klinik protokollerin, uzun dönemli başarılı sonuçlar elde etmede belirleyici faktörler olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Apikoektomi, etkinliği bilimsel olarak ortaya konmuş olsa da, her vaka için rutin olarak tercih edilen bir girişim değildir ve titiz bir hasta değerlendirmesi gerektirir. Bu yöntem birincil tedavi seçeneği olarak değil; ortograd kanal tedavisinin yeniden uygulanmasının mümkün olmadığı, başarısız olduğu ya da kontrendike kabul edildiği durumlarda diş çekimine alternatif, koruyucu bir yaklaşım olarak değerlendirilir.

Kök kanal sisteminin ileri derecede kompleks morfoloji göstermesi, kanal içerisinde post varlığı ya da kırılmış enstrüman nedeniyle mekanik engel oluşması, konvansiyonel tekrar tedaviye rağmen iyileşmeyen periapikal lezyonların bulunması veya anatomik sınırlamalar gibi faktörler, apikal cerrahiye yönelmeyi gerektirebilir. Bu nedenle doğru endikasyon koymak, tedavinin başarısı açısından temel belirleyicidir.

Bu derlemenin amacı; apikoektomiye ilişkin güncel uygulamaları ayrıntılı biçimde ele almak, mikrocerrahi yaklaşımların sağladığı üstünlükleri ortaya koymak ve uzun dönemli başarıyı belirleyen çok sayıda değişkeni bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirmektir. Bu kapsamda, cerrahi tekniklerin tarihsel gelişimi, kullanılan materyal ve enstrümanlardaki yenilikler ile klinik sonuçların iyileştirilmesinde rol oynayan başlıca prognostik etkenler analiz edilmektedir.

Günümüzde tedavi planlamasında doğruluk, minimal invazivlik ve hasta konforu ön planda tutulurken, doğal diş dokusunun mümkün olduğunca korunması temel hedef haline gelmiştir. Bu erevde mikrocerrahi prensiplerle uygulanan apikoektomi, modern endodontik tedavi seçenekleri arasında önemli ve değerli bir yer tutmaktadır.

Apikal Rezeksiyon İçin Güncel Endikasyonlar

Apikal rezeksiyon, konvansiyonel ortograd kök kanal tedavisinin ya da tekrar kanal tedavisinin uygulanmadığı, kontrendike olduğu veya mevcut periapikal patolojiyi ortadan kaldırmada yetersiz kaldığı olgularda tercih edilen cerrahi bir endodontik yaklaşımdır.

Geçmişte daha çok son are niteliğinde bir girişim olarak değerlendirilirken, günümüzde teknik altyapıdaki ilerlemeler, gelişmiş görüntüleme yöntemleri ve biyoyumlu materyallerin kullanıma girmesi sayesinde belirli klinik endikasyonlara dayanan, planlı ve öngörülebilir bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bu dönüşüm, apikal rezeksiyonu yalnızca “kurtarma” amacıyla uygulanan bir prosedür olmaktan çıkarıp, uygun vakalarda rasyonel biçimde tercih edilen bir terapötik alternatif konumuna taşımiştır.[3-5].

Apikal cerrahi için en sık karşılaşılan endikasyonlardan biri, teknik olarak uygun şekilde tamamlanmış bir kök kanal tedavisinin ardından iyileşme göstermeyen persistan periapikal lezyon varlığıdır. Tedavi sonrasında yaklaşık 6–12 aylık takip sürecinde radyografik veya klinik iyileşme bulgusu saptanmıyorsa ve tabloyu açıklayabilecek periodontal ya da sistemik başka bir

etken bulunmuyorsa, apikal rezeksiyon rasyonel bir seçenek olarak gündeme gelir.

Ayrıca kök kanal sistemine yeniden ortograd erişimin; metal postlar, kırılmış endodontik aletler ya da ancak ileri derecede invaziv işlemlerle uzaklaştırılabilecek restoratif materyaller nedeniyle mümkün olmadığı durumlarda, cerrahi yaklaşım çoğu zaman tekrar kanal tedavisine kıyasla daha uygun bir alternatif olarak değerlendirilir. Bu sayede dişin çekimine başvurmadan patolojik odak doğrudan hedeflenebilir.[4-7]

Apikal üçlü bölgede yer alan ve aktif bir periapikal lezyonla bağlantılı bulunan kanal içi yabancı materyaller — örneğin kırılmış enstrüman parçaları ya da uzaklaştırılamayan rijit postlar — apikoektomi için belirgin bir endikasyon oluşturur. Bu tür olgularda ortograd yoldan yeniden giriş ya teknik olarak mümkün değildir ya da mevcut diş dokusu açısından aşırı madde kaybı riski taşır. Buna karşılık cerrahi yolla gerçekleştirilen retrograd yaklaşım, kök ucunun doğrudan temizlenmesine ve uygun şekilde kapatılmasına olanak tanırken koronal restoratif yapının korunmasını sağlar.

Kök ucuyla sınırlı kalan izole vertikal ya da horizontal apikal kırıklar da, eğer kökün koronal kısmı vital ve stabil ise, seçici apikal rezeksiyonla yönetilebilir. Bu tür kırıkların doğru teşhisi, kırık hattının yönünü ve olası koronal uzanımını ayrıntılı biçimde ortaya koyabilen üç boyutlu görüntüleme yöntemleriyle daha güvenilir hale gelmiştir. Özellikle Cone Beam Computed Tomography (CBCT), kırık morfolojisinin net değerlendirilmesinde önemli katkı sağlar.

Apikal cerrahi için bir diğer önemli endikasyon, kök kanal sisteminin ileri derecede kompleks anatomo-morfolojik özellikler göstermesidir. Apikal bölgede bulunan aksesuar kanallar, belirgin eğrilikler ya da enstrümantasyona elverişli olmayan geniş ve oval kanal yapıları, ortograd yolla tam mekanik şekillendirme ve dezenfeksiyonu güçleştirebilir.

Bu tür olgularda, teknik olarak doğru uygulanmış konvansiyonel tedavilere rağmen kanal sisteminin tümüyle dekontamine edilememesi söz konusu olabilir ve bu durum periapikal patolojinin devamına yol açabilir. Apikal rezeksiyon ise cerrahi erişim sayesinde bu ulaşılması zor bölgelerin doğrudan değerlendirilmesine, enfekte dokuların uzaklaştırılmasına ve kök ucunun kontrollü biçimde kapatılmasına olanak tanır.[3, 5-7].

Ortograd kanal tekrar tedavisinin başarısız olması da apikal cerrahi için sık karşılaşılan bir diğer endikasyondur. Özellikle işlem deneyimli bir uzman tarafından gerçekleştirilmiş olmasına rağmen klinik bulguların devam etmesi ya da radyografik olarak iyileşme izlenmemesi durumunda, alternatif bir yaklaşım olarak cerrahi seçenek gündeme gelir.

Bu tür vakalarda kök ucunun rezeksiyonu ve eş zamanlı retrograd dolgu uygulaması, enfeksiyonun sürdüğü apikal bölgenin doğrudan elimine edilmesini

sağlar. Böylece kapsamlı ortograd işlemlerin yeniden tekrarlanmasına gerek kalmadan etkili bir apikal sızdırmazlık elde edilebilir ve periapikal iyileşme için uygun biyolojik ortam oluşturulabilir.[2, 4-7].

Geniş kapsamlı protetik restorasyonların korunması gerekliliği de apikal rezeksiyon tercihinde önemli bir etkidir. Kanal tedavisi tamamlanmış bir dişte periapikal patoloji gelişmiş ve bu diş kapsamlı bir sabit köprü protezinin parçasıysa, ortograd tekrar tedavi çoğu zaman mevcut restorasyonun sökülmesini ve hatta tüm protezin yenilenmesini gerektirebilir.

Buna karşılık apikoektomi, cerrahi yolla kök ucuna doğrudan müdahale edilmesini sağlayarak enfekte dokunun uzaklaştırılmasına ve apikal bölgenin kapatılmasına olanak tanır. Böylece mevcut protetik restorasyon korunur, ek maliyet ve biyolojik doku kaybı en aza indirilir.[4-8].

Apikal rezeksiyon kararı verilirken ayrıntılı radyolojik değerlendirme yapılması esastır. Özellikle Cone Beam Computed Tomography (CBCT), lezyonun üç boyutlu boyutlarını, kortikal kemik kalınlığını, komşu anatomik oluşumlarla ilişkisini ve olası cerrahi riskleri ayrıntılı biçimde ortaya koyarak planlamaya önemli katkı sağlar. Bu sayede komplikasyon olasılığı daha gerçekçi biçimde değerlendirilebilir.

Bununla birlikte yalnızca radyolojik bulgular yeterli değildir. Vaka seçimi yapılırken periodontal destek durumu, dişin mobilite derecesi, rezeksiyon sonrası kalacak kök uzunluğu ve dişin genel uzun dönem prognozu birlikte ele alınmalıdır. Bu çok yönlü değerlendirme, cerrahi girişimin gerçekten fayda sağlayacağı hastaların belirlenmesinde kritik rol oynar.[5-8].

Tablo 1’de, konvansiyonel endodontik yaklaşımların uygulanamadığı ya da yeterli sonuç vermediği klinik durumlar esas alınarak apikal rezeksiyonun temel endikasyonları özetlenmektedir. Bu tabloda yer alan her bir klinik senaryo; cerrahi müdahalenin gerekliliğini ortaya koyan tanısal ölçütler ve bilimsel gerekçelerle temellendirilmiştir.

Ayrıca değerlendirmede, güncel mikrocerrahi tekniklerin ve ileri görüntüleme yöntemlerinin uygun vaka seçimindeki belirleyici rolü dikkate alınmıştır. Böylece cerrahiye aday hastaların belirlenmesinde hem klinik hem de radyolojik verilerin bütüncül biçimde kullanılması hedeflenmiştir.[2-9]

Tablo 1. Apikal rezeksiyon için güncel endikasyonlar[2-9]

Endikasyon	Klinik Açıklama	Gerekeç
-------------------	------------------------	----------------

Dirençli periapikal lezyon	Doğru endodontik tedaviden 6-12 ay sonra iyileşme gözlenmemesi.	Doğru tekniğe rağmen ortograd (kanal yoluyla) tedavinin başarısız olduğunu gösterir.
Kanal içi yabancı cisimler	Apikal uçluda sert postların, kırık aletlerin veya diğer materyallerin varlığı.	Retrograd (geriye dönük) yaklaşım, kuronal yapının yıkımını önler.
Apikal kök kırıkları	CBCT aracılığıyla tespit edilen izole apikal çatlaklar veya kırıklar.	Kökün geri kalanı canlı/stabil ise hasarlı apeksin seçici olarak çıkarılmasına olanak tanır.
Karmaşık kök kanalı anatomisi	Aksesuar kanallar, şiddetli eğrilikler veya oval kanallar.	Tedavi edilemeyen apikal anatomi kaynaklı enfeksiyon nüksünü önler.
Başarısız ortograd tekrar tedavi	Önceki tekrar tedavi (retreatment) işlemine rağmen devam eden patoloji.	Kapsamlı ve invaziv tekrar tedavi prosedürlerinin tekrarlanmasını önler.
Protetik restorasyonların korunması	Bir köprüyü veya protetik çalışmayı destekleyen dişte periapikal lezyon bulunması.	Protezi çıkarmadan veya proteze zarar vermeden tedaviye olanak tanır.
CBCT tabanlı teşhis ve planlama	Lezyon boyutu, kemik kalınlığı ve komşu anatominin ayrıntılı değerlendirilmesi.	Güvenli ve etkili bir cerrahi uygulama sağlar.

Modern Mikrocerrahi Teknikler

Apikoektominin geçmişte prognozu değişken ve nispeten invaziv kabul edilen bir girişimden; günümüzde daha kontrollü, minimal invaziv ve yüksek öngörülebilirliğe sahip bir uygulamaya dönüşmesinde mikrocerrahi yaklaşımlar belirleyici olmuştur.

Bu dönüşüm; Dental Operating Microscope (DOM) ile sağlanan büyütme ve aydınlatma, yüksek hassasiyetli mikrocerrahi enstrümanların kullanımı, biyouyumlu retrograd dolgu materyalleri ve dokuya saygılı, konservatif prensiplere dayanan standart protokoller sayesinde mümkün olmuştur. Bu bütüncül yaklaşım, hem cerrahi kontrolü artırmakta hem de daha iyi ve öngörülebilir doku iyileşmesine zemin hazırlamaktadır.[4-7].

Dental Operating Microscope, apikal mikrocerrahi uygulamalarının temel bileşenlerinden biridir. Sağladığı yüksek düzeyde büyütme (yaklaşık 25 kata kadar) ve koaksiyel aydınlatma sayesinde cerrahi alan ayrıntılı biçimde değerlendirilebilir. Bu sayede kök yüzeyindeki ince çatlaklar, lateral kanallar, isthmus bölgeleri ya da mevcut dolgu hataları gibi çıplak gözle fark edilmesi güç yapılar net biçimde tespit edilebilir.

Artan görsel kontrol, cerrahi işlemlerin daha hassas gerçekleştirilmesine olanak tanır. Buna bağlı olarak insizyon ve osteotomi alanları daha sınırlı tutulabilir; böylece çevre dokulara verilen travma azalır ve postoperatif ağrı ile morbidite oranları düşürülür.[5-8].

Mukoperiosteal insizyon, yumuşak dokulara minimum travma verecek şekilde, mikrocerrahi bistüriler kullanılarak ve öngörülebilir kesi hatları planlanarak gerçekleştirilir. Amaç; kanlanmayı korumak ve gerilimsiz bir primer kapatmaya zemin hazırlamaktır. Flep kaldırılırken papillaların ve vasküler beslenmenin zarar görmemesine özellikle dikkat edilir; bu nazik yaklaşım hem daha hızlı iyileşmeyi hem de estetik açıdan tatmin edici bir sonucu destekler.

Kemik penceresi oluşturulurken preoperatif üç boyutlu görüntüleme verileri yol gösterici olur. Özellikle Cone Beam Computed Tomography (CBCT) sayesinde osteotomi alanı mümkün olduğunca sınırlı tutulabilir. Erişim; ince frezler ya da piezo-cerrahiye dayalı ultrasonik sistemler kullanılarak sağlanabilir. Bu yöntem, komşu anatomik yapılara zarar verme olasılığını azaltırken gereksiz kemik kaybını da önler.

Operasyon sahasının netliği ise etkin aspirasyon sistemleri ve mikroskopa entegre aydınlatma kaynaklarıyla artırılır; böylece cerrahi kontrol yükselir ve işlem daha güvenli şekilde tamamlanır.[4, 6-8].

Kök ucu rezeksiyonu genellikle kökün apikal bölümünden yaklaşık 3 mm'lik kısmın uzaklaştırılmasını kapsar. Bu miktar, apikal bölgedeki lateral kanalların

ve dallanmaların büyük bölümünü elimine etmek açısından klinik olarak kabul gören bir sınırdır. İşlem; yeterli soğutma ve irrigasyon eşliğinde, döner elmas frezler ya da uygun ultrasonik sistemler kullanılarak gerçekleştirilir.

Retrograd dolgu için uygun bir yüzey elde edebilmek adına, rezeksiyon hattının kökün uzun eksenine mümkün olduğunca dik planlanması tercih edilir. Böylece açık dentin tübüllerinin sayısı azaltılır ve daha homojen bir kesit yüzeyi sağlanır.

Ardından retrograd kavite preparasyonu, merkezlenmiş ve kök anatomisine uyumlu yaklaşık 3 mm derinliğinde bir boşluk oluşturacak şekilde özel ultrasonik uçlarla yapılır. Bu aşama, apikal bölgede etkin ve uzun süreli bir sızdırmazlık sağlanabilmesi açısından tedavinin en kritik basamaklarından biridir.[7-9].

Retrograd dolgu uygulaması; MTA, Biodentine ya da çeşitli biyoseramik esaslı materyaller kullanılarak, büyütme altında ve mikro-taşıyıcı sistemler yardımıyla gerçekleştirilir. Bu aşamada materyalin retrokavite içerisine kontrollü biçimde yerleştirilmesi, uygun şekilde kondanse edilmesi ve kavite duvarlarına tam adaptasyon sağlaması büyük önem taşır.

Mineral trioxide aggregate (MTA), üstün sızdırmazlık kapasitesi ve biyolojik dokularla uyumlu yapısı nedeniyle halen referans materyal olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte **Biodentine** ve diğer biyoseramik içerikli ürünler; daha kısa sertleşme süreleri ve kullanım kolaylığı gibi avantajları sayesinde klinik uygulamalarda giderek daha fazla tercih edilmektedir.

Başarılı bir yerleştirme için operasyon sahasında etkili kanama kontrolü sağlanmalıdır. Yeterli hemostaz, hem görüş alanını optimize eder hem de materyalin kontaminasyona uğramasını engeller. Bu amaçla topikal epinefrin solüsyonları, ferrik sülfat preparatları veya emilebilir hemostatik süngerler sıklıkla kullanılmaktadır.[7-10].

Retrograd Dolgu İçin Kullanılan Materyaller

Retrograd dolgu aşaması, apikoektominin en belirleyici basamaklarından biridir. Bu uygulamanın temel amacı; kök kanal sisteminin apikal bölümünde etkili bir sızdırmazlık oluşturarak mikroorganizma geçişini engellemek ve periapikal dokuların sağlıklı biçimde iyileşmesini desteklemektir.

Seçilen retrograd dolgu materyali; marjinal adaptasyon ve sızdırmazlık kapasitesi, biyoyumluluk düzeyi, cerrahi sırasında işlenebilirlik özellikleri ve uzun dönem klinik performans açısından tedavi sonucunu doğrudan etkiler. Son yıllarda, amalgam gibi geleneksel materyallerden uzaklaşarak daha üstün fiziksel ve biyolojik özellikler sunan çağdaş biyomateryallere yönelim belirgin biçimde artmıştır. Bu dönüşüm, apikal cerrahinin başarısını ve öngörülebilirliğini önemli ölçüde iyileştirmiştir.[8-11].

Mineral trioxide aggregate (MTA), güçlü apikal sızdırmazlık sağlaması, biyolojik olarak aktif davranış göstermesi ve dokularla yüksek uyumluluğu nedeniyle retrograd dolgu materyalleri arasında referans kabul edilmektedir. Bu materyal; sement benzeri sert doku oluşumunu teşvik eder, kemik iyileşmesini destekler, alkali yapısı sayesinde antimikrobiyal etki gösterebilir ve periapikal dokularla temas ettiğinde stabil bir yapı sergiler. Bununla birlikte; karıştırma ve yerleştirme zorluğu, nispeten uzun sertleşme süresi ve maliyetinin yüksek oluşu başlıca sınırlılıkları arasında yer alır.

Trikalsiyum silikat esaslı bir siman olan **Biodentine**, MTA'ya alternatif olarak geliştirilmiştir. Benzer biyolojik avantajlar sunmasının yanı sıra daha kısa priz süresi ve daha kolay manipülasyon özellikleriyle klinik uygulamada pratiklik sağlar. Homojen kıvamı ve biyoaktif yapısı sayesinde periapikal dokularda iyileşmeyi destekler. Güncel klinik veriler, özellikle mikrocerrahi koşullarda daha hızlı ve temiz uygulanabilmesi avantajıyla birlikte, MTA ile karşılaştırılabilir düzeyde başarı oranları sunduğunu ortaya koymaktadır.[8-12].

Hazır kullanıma sunulan biyoseramik esaslı materyaller — örneğin **EndoSequence BC RRM** — retrograd dolgu uygulamalarında çağdaş bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Bu ürünler doğrudan uygulanabilir olmaları, yüksek radyoopasiteleri sayesinde radyografik olarak net biçimde izlenebilmeleri, uygun sertleşme süreleri ve çevre dokularla uyumlu entegrasyon özellikleriyle dikkat çeker.

Genellikle önceden hazırlanmış pat kıvamında sunulmaları, ek karıştırma gereksinimini ortadan kaldırarak operatöre bağlı hazırlama hatalarını azaltır. Ayrıca kavite duvarlarına iyi adaptasyon göstermeleri ve nemli ortamda stabilite sergilemeleri, cerrahi saha koşullarında kullanım açısından avantaj sağlar. Bu özellikler, uygulama sürecini kolaylaştırırken apikal bölgede güvenilir bir sızdırmazlık elde edilmesine katkıda bulunur.[8-11].

Geçmişte apikal cerrahide yaygın olarak tercih edilen Intermediate Restorative Material (IRM) ve Ethoxybenzoic acid cement (EBA), sınırlı biyolojik uyumları ve uzun dönem mekanik performanslarının yetersizliği nedeniyle günümüzde büyük ölçüde yerini daha gelişmiş biyoaktif materyallere bırakmıştır. Bu materyallerin kullanımı artık çoğunlukla acil koşullarla ya da çağdaş alternatiflerin erişilebilir olmadığı durumlarla sınırlıdır.

Retrograd dolgu materyali seçilirken; ürünün temin edilebilirliği, uygulayıcının deneyimi ve ilgili vakanın klinik özellikleri birlikte değerlendirilmelidir. Güncel mikrocerrahi uygulamalarda ise Mineral trioxide aggregate (MTA), Biodentine ve çeşitli biyoseramik içerikli materyaller; güvenilir apikal sızdırmazlık sağlamaları ve periapikal iyileşmeyi biyolojik

olarak desteklemeleri nedeniyle öncelikli seçenekler arasında yer almaktadır.[9-12].

Apikoektomide Prognostik Faktörler

Apikoektominin uzun dönemli başarısı, tek bir değişkene değil; anatomik özellikler, cerrahi tekniğe ve operatör deneyimine bağlı unsurlar ile hastaya özgü faktörlerin birlikte değerlendirilmesine dayanır. Bu değişkenler genel olarak anatomik, teknik/operatöre bağlı ve hasta kaynaklı etkenler şeklinde sınıflandırılabilir.

Günümüzde mikrocerrahi prensiplerin benimsendiği uygulamalarda, söz konusu faktörlerin ameliyat öncesinde doğru şekilde analiz edilmesi ve işlem sırasında etkin biçimde kontrol altına alınması büyük önem taşır. Bu bütüncül yaklaşım, komplikasyon riskini azaltır ve daha öngörülebilir, stabil bir iyileşme süreci elde edilmesine katkı sağlar.[9-11].

Anatomik değişkenler; kökün morfolojik özelliklerini, dişin dental ark içindeki pozisyonunu, cerrahi alana erişim kolaylığını ve çevredeki kritik anatomik oluşumlarla olan ilişkisini kapsar. Çok köklü dişler, belirgin kurvatürler gösteren kökler ya da ulaşılması güç bölgelerde konumlanan dişler — örneğin maksiller sinüse komşu üst molarlar — cerrahi açıdan belirgin güçlükler oluşturabilir.

Ayrıca kök uzunluğunun yetersiz olması veya ileri derecede eksternal rezorpsiyon varlığı, rezeksiyon sonrasında periodontal destek yüzeyinin azalmasına yol açabilir. Bu durum, dişin uzun dönemli fonksiyonel stabilitesini olumsuz etkileyebilecek önemli bir prognostik faktördür.[6, 9-11].

Operatöre bağlı değişkenler, apikoektominin başarısında doğrudan belirleyici rol oynar. Cerrahi hassasiyet ve protokol uyumu, uzun dönem prognozu önemli ölçüde etkiler. Bu kapsamda öne çıkan temel unsurlar şunlardır:

- Enfeksiyon kontrolü: Periapikal bölgedeki granülasyon dokusunun eksiksiz biçimde uzaklaştırılması ve cerrahi alanın dekontaminasyonu.
- Retrograd kavite preparasyonunun niteliği: Preparasyonun merkezlenmiş, temiz sınırlara sahip ve ideal olarak en az 3 mm derinlikte olması.
- Dolgu materyalinin seçimi ve adaptasyonu: Kullanılan materyalin biyouyumluluğu, sızdırmazlık kapasitesi ve kavite duvarlarına marjinal uyumu.
- İleri teknolojilerin kullanımı: Özellikle Dental Operating Microscope (mikroskop), ultrasonik uçlar ve Cone Beam Computed Tomography (CBCT) gibi yardımcı sistemlerin entegrasyonu.

- Klinik deneyim: Cerrahin eğitim düzeyi ve mikrocerrahi konusundaki pratiği.

Bu faktörlerin birlikte optimize edilmesi, komplikasyon riskini azaltır ve daha öngörülebilir klinik sonuçlar elde edilmesine katkı sağlar.

Bilimsel veriler, mikrocerrahi prensiplere dayalı apikoektomi uygulamalarının konvansiyonel cerrahi yöntemlere kıyasla belirgin biçimde daha yüksek başarı oranları sağladığını ortaya koymaktadır. Geliştirilmiş büyütme sistemleri, hassas enstrümantasyon ve biyouyumlu materyallerin kullanımı sayesinde cerrahi kontrol artmakta ve apikal sızdırmazlık daha güvenilir biçimde sağlanabilmektedir.

Uygun vaka seçimi, etkili enfeksiyon kontrolü ve standart protokollerin titizlikle uygulanması durumunda, bazı klinik serilerde başarı oranlarının %90'ın üzerine çıktığı bildirilmektedir. Bu bulgular, mikrocerrahi yaklaşımın modern endodontik cerrahide prognozu anlamlı ölçüde iyileştirdiğini desteklemektedir.[9-12].

Hasta ile ilişkili değişkenler de apikoektominin prognozunu doğrudan etkiler. Sistemik sağlık durumu (örneğin diyabet varlığı veya sigara kullanımı), ilgili dişin periodontal desteği, hastanın postoperatif önerilere uyumu ve genel ağız hijyeni düzeyi iyileşme sürecinde belirleyici rol oynar.

Artmış diş mobilitesi ve yetersiz ya da sızdıran koronal restorasyonlar, uzun dönem başarı olasılığını azaltan ek risk faktörleridir. Özellikle sigara kullanımı; doku iyileşme kapasitesinin azalması ve periapikal bölgedeki vaskülaritenin olumsuz etkilenmesi nedeniyle daha yüksek başarısızlık oranları ile ilişkilendirilmiştir.

Cerrahi sonrasında düzenli takip zorunludur. Genellikle 6. ve 12. aylarda yapılan klinik ve radyografik kontrollerle iyileşme değerlendirilir. Başarılı bir sonuç; semptomların ortadan kalkması ve radyografik olarak periapikal kemik dokusunda rejenerasyon bulgularının izlenmesiyle doğrulanır.[9-13].

Sonuç olarak, apikoektomide kalıcı ve başarılı bir sonuç elde edebilmek için tüm prognostik değişkenlerin ameliyat öncesinde ayrıntılı biçimde analiz edilmesi ve işlem sürecinde dikkatle yönetilmesi gereklidir. Anatomik koşullar, cerrahi teknik, materyal seçimi ve hastaya bağlı faktörler birlikte değerlendirilmeden optimal prognozdan söz etmek mümkün değildir.

Mikrocerrahi prensiplerin standart protokoller doğrultusunda uygulanması ve titiz vaka seçimi yapılması, uzun dönemli stabilite ve öngörülebilir klinik başarı açısından temel belirleyiciler olmaya devam etmektedir.[5, 9-13].

Komplikasyonlar ve Yönetimi

Güncel mikrocerrahi yaklaşımlar sayesinde apikoektomiye bağlı komplikasyonlar belirgin ölçüde azalmış olsa da, işlem sırasında ya da iyileşme döneminde bazı istenmeyen durumlarla karşılaşılabilir. Bu komplikasyonlar intraoperatif ya da postoperatif dönemde ortaya çıkabilir ve tedavinin uzun dönem başarısını etkileyebilir.

Bu nedenle olası risklerin önceden öngörülmesi, erken dönemde fark edilmesi ve uygun klinik müdahale ile yönetilmesi büyük önem taşır. Zamanında ve doğru yaklaşım, hem dişin ağızda korunma şansını artırır hem de enfeksiyonun tekrarlamasını veya daha ileri komplikasyonların gelişmesini önlemeye yardımcı olur.

Flep dehisensi ve yumuşak doku iyileşmesinde gecikme, özellikle aşırı gerilim altında kapatılan insizyonlarda ya da bölgede persistan enfeksiyon varlığında görülebilir. Bu durum, hem hasta konforunu olumsuz etkiler hem de cerrahi başarının risk altına girmesine yol açabilir.

Koruyucu yaklaşım; iyi planlanmış, minimal travma oluşturan insizyonların yapılmasını, flebin vasküler beslenmesinin korunmasını ve süturların gerilimsiz şekilde yerleştirilmesini içerir. Yeterli flep tasarımı ve atravmatik doku manipülasyonu bu açıdan kritik öneme sahiptir. Komplikasyon geliştiğinde ise bölgedeki irritan faktörlerin uzaklaştırılması, gerekli durumlarda lokal antimikrobiyal uygulama yapılması ve uygun görüldüğünde yeniden sütürasyon ile primer kapanmanın sağlanması tedavi seçenekleri arasında yer alır. Düzenli takip, iyileşmenin izlenmesi açısından önemlidir.[5, 7, 8-14].

Periapikal lezyonun tekrar ortaya çıkması, apikoektomi sonrasında görülebilen en önemli geç dönem komplikasyonlardan biridir. Bu durum çoğunlukla yetersiz apikal sızdırmazlık, gözden kaçan kök çatlakları ya da sekonder enfeksiyon gelişimi ile ilişkilidir.

Bu aşamada ayrıntılı radyolojik değerlendirme büyük önem taşır. Özellikle Cone Beam Computed Tomography (CBCT), rezidüel lezyonun boyutunu, olası kök kırıklarının ve apikal dolgunun durumunu üç boyutlu olarak analiz etme imkânı sunarak doğru tanıya yardımcı olur. Elde edilen bulgulara göre cerrahi revizyon, yeniden müdahale ya da prognozun olumsuz olduğu durumlarda diş çekimi gündeme gelebilir.

Biyoaktif retrograd dolgu materyallerinin tercih edilmesi ve mikrocerrahi tekniklerin titizlikle uygulanması, apikal bölgede güvenilir bir sızdırmazlık sağlayarak nüks riskini anlamlı ölçüde azaltır.

Maksiller sinüs perforasyonu, özellikle üst posterior dişlerin apikoektomisi sırasında görülebilen önemli bir intraoperatif komplikasyondur. Üst çene azılarının kök apekslerinin sıklıkla Maksiller sinüs tabanına çok yakın

konumlanması, cerrahi sırasında sinüs membranının perforasyon riskini artırır. Bu durum, tedavi edilmezse oroantral iletişime (ağız–sinüs açıklığı) dönüşebilir.

Uygun cerrahi teknik, atravmatik yaklaşım ve dikkatli planlama ile maksiller sinüs perforasyonlarının büyük çoğunluğu önlenabilir veya başarıyla yönetilebilir.

Ameliyat sonrası diş mobilitesi (sallanma), genellikle cerrahi sırasında fazla kemik kaldırılması, kökün zaten kısa olması ya da ileri periodontal destek kaybı gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Apikoektomi sonrasında kök uzunluğunun daha da azalması, dişin alveoler kemik içindeki destek yüzeyini düşürerek biyomekanik stabiliteyi zayıflatabilir.

Uzun vadeli stabilitenin sağlanması için düzenli klinik ve radyografik takip önemlidir. Mobilitenin derecesi zamanla azalıyor ve radyografik kemik rejenerasyonu gözleniyorsa prognoz genellikle olumludur.[6, 8-14].

Postoperatif enfeksiyon, modern mikrocerrahi protokoller sayesinde nadir görülse de; yetersiz hemostaz, cerrahi alanın kontaminasyonu, rezidüel enfekte dokunun kalması veya hastanın sistemik risk faktörleri nedeniyle ortaya çıkabilir.

Kalıcı (uzamış) kanama, apikoektomi sırasında veya sonrasında karşılaşılabilecek önemli intraoperatif komplikasyonlardan biridir. Özellikle antikoagülan tedavi alan, hematolojik hastalığı bulunan veya sistemik problemi olan hastalarda risk artar.

Postoperatif Takip

Ameliyat sonrası düzenli klinik ve radyografik kontroller (özellikle 6. ve 12. ayda) erken komplikasyonların tespiti ve uzun dönem başarının doğrulanması açısından zorunludur.

Sonuç olarak, modern apikoektomi; uygun vaka seçimi, mikrocerrahi protokollerin uygulanması ve titiz takip ile yüksek başarı oranlarına ulaşabilen, öngörülebilir bir tedavi yöntemidir.[9-14].

Gelecekteki Araştırma Yönelimleri: Biyomateryaller ve Rejeneratif Stratejiler

Apikoektomi araştırmalarındaki güncel eğilim, klasik retrograd dolgu materyallerinin ötesine geçerek biyolojik olarak daha aktif, daha hızlı sertleşen ve daha kolay uygulanabilen sistemlerin geliştirilmesine odaklanmaktadır.

Yeni Nesil Materyal Yaklaşımları

Nanoyapılı Biyoseramikler

Nanoteknoloji ile üretilen kalsiyum silikat bazlı biyoseramikler:

- Daha yüksek yüzey alanı sayesinde artmış iyon salınımı
- Daha hızlı başlangıç sertleşmesi

- Geliştirilmiş marjinal adaptasyon
- Artmış biyomineralizasyon kapasitesi

sunmaktadır. Kontrollü kalsiyum ve hidroksil iyonu salınımı, sementogenez ve osteogenez süreçlerini destekleyerek periapikal iyileşmeyi hızlandırmayı hedefler.

Rezin Modifiye Kalsiyum Silikatlar

Bu hibrit materyaller:

- Daha iyi manipülasyon özellikleri
- Kısaltılmış sertleşme süresi
- Artmış mekanik dayanım
- Daha stabil marjinal sızdırmazlık

sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Ancak uzun dönem biyoyoumluluk ve polimerizasyon büzülmesinin etkileri üzerine araştırmalar devam etmektedir.

Antimikrobiyal Nanopartikül İçeren Sistemler

Gümüş (AgNP) ve çinko oksit (ZnO) nanopartikülleri gibi ajanlar eklenen biyoseramik sistemler:

- Daha güçlü antibakteriyel etki
- Biyofilm oluşumunun baskılanması
- Dirençli mikroorganizmaların kontrolü

hedeflenmektedir.

Ancak sitotoksikite ve kontrollü iyon salınımı dengesi, klinik kullanım açısından kritik değerlendirme gerektirir.

Araştırmaların Temel Hedefleri

Geliştirilen yeni materyallerin amaçladığı başlıca iyileştirmeler:

- Daha hızlı ve kontrollü sertleşme
- Nemli cerrahi ortamda stabil performans
- Üstün apikal sızdırmazlık
- Biyoaktif yüzey ile sement ve kemik oluşumunun uyarılması
- Geliştirilmiş antimikrobiyal etki
- Operatör bağımlılığının azaltılması

Klinik Perspektif

Halihazırda Mineral Trioxide Aggregate (MTA) ve Biodentine, güçlü biyolojik kanıtları nedeniyle referans materyaller olmaya devam etmektedir.

Ancak yeni nesil nanoyapılı ve hibrit biyoseramikler, özellikle:

- Daha kısa cerrahi süre
- Daha kolay uygulama
- Daha öngörülebilir sertleşme davranışı

gibi avantajlar nedeniyle gelecekte mikrocerrahi apikoektomide standart haline gelme potansiyeline sahiptir.

Sonuç

Apikoektomide materyal araştırmalarının yönü artık yalnızca “**boşluğu doldurmak**” değil; aynı zamanda:

- Periapikal rejenerasyonu aktif olarak teşvik etmek
- Antimikrobiyal bariyer oluşturmak
- Uzun dönem biyolojik stabilite sağlamak

üzerine odaklanmaktadır.

Gelecekteki başarı, biyoyumluluk + biyolojik aktivite + klinik uygulanabilirlik dengesini en iyi kuran materyallerle şekillenecektir.[10-15].

Oral rehabilitasyonda güncel eğilimler; ileri tanı teknolojilerinin, hasta davranışını merkeze alan klinik protokollerin ve karmaşık olgulara özgü biyoyumlu materyallerin bütüncül biçimde entegre edilmesine dayanmaktadır. Amaç yalnızca restorasyon yapmak değil, fonksiyonel dengeyi biyolojik sınırlar içinde uzun vadeli olarak sürdürebilmektir.

Materyal bilimindeki ilerlemeler de rehabilitasyon başarısını doğrudan etkilemektedir. Seramik partikül takviyeli kompozitler, geçici restorasyonlarda hem estetik süreklilik hem de mekanik dayanım açısından avantaj sağlar. Özellikle uzun süreli geçici faz gerektiren kompleks vakalarda, renk stabilitesi ve aşınma direnci önemli bir klinik kazanımdır.

Rejeneratif yaklaşımlar ise biyolojik iyileşme kapasitesini artırmayı hedefler. Advanced Platelet-Rich Fibrin (A-PRF+) ile desteklenen rehberli doku iyileşmesi; anjiyogenez, yumuşak doku maturasyonu ve kemik rejenerasyonunu teşvik ederek cerrahi sonrası iyileşme sürecini optimize edebilir. Bu yaklaşım özellikle travmatik veya doku kaybı bulunan alanlarda klinik avantaj sağlar.

Davranışa uyarlanmış tedavi stratejileri de modern rehabilitasyonun önemli bir parçasıdır. Anksiyeteli bireylerde ve pediyatrik hastalarda gevşeme teknikleri,

aşamalı tedavi planlaması ve parafonksiyonel alışkanlıkların kontrolü; tedaviye uyumu ve protetik restorasyonların toleransını artırır. Oklüzal splintler (gece plakları) ile birlikte uygulanan kas gevşetme egzersizleri, bruksizm gibi parafonksiyonların kontrolüne katkı sağlayarak restorasyonların uzun dönem stabilitesini destekler.

Tüm bu gelişmeler, anatomik varyasyonlar ile fonksiyonel bozukluklar arasındaki kanıt dayalı ilişkilerin daha iyi anlaşılmasıyla birleşmektedir. Sonuç olarak, güncel oral rehabilitasyon anlayışı; multidisipliner iş birliği içinde, biyolojik prensiplere dayalı, minimal invaziv ve hasta merkezli bir yaklaşımı esas alarak konforu, fonksiyonu ve uzun dönem protetik başarıyı yeniden tesis etmeyi hedeflemektedir.[16-23].

Yükselen biyomedikal teknolojiler, hem diş hekimliği uygulamalarını hem de sistemik rehabilitasyon yaklaşımlarını köklü biçimde dönüştürmektedir. Dijitalleşme, biyomateryal bilimi ve rejeneratif tıp alanındaki gelişmeler; daha doğru tanı, daha öngörülebilir tedavi ve daha biyolojik uyumlu sonuçlar elde edilmesine olanak sağlamaktadır.

Rejeneratif tıp alanında biyobaskı (3D bioprinting) teknolojileri ve hidrojel temelli iskele sistemleri; dental dokuların yanı sıra sinir ve renal yapılar gibi kompleks biyolojik yapıların yeniden oluşturulmasına yönelik umut vadeden platformlar geliştirmektedir. Bu biyomimetik yapılar, hücrel adezyonu destekleyen ve kontrollü büyüme faktörü salınımı sağlayan mikroçevreler oluşturarak fonksiyonel doku yenilenmesini hedefler.

Materyal bilimindeki ilerlemeler de rehabilitatif uygulamaları güçlendirmektedir. Altın alaşımlar, Polymethyl methacrylate (PMMA) ve biyolojik olarak parçalanabilen polimerler; protez yapımında ve kırık onarımında mekanik dayanım, biyoyumluluk ve uzun dönem stabilite açısından farklı klinik avantajlar sunmaktadır. Özellikle biyobozunur polimerler, kontrollü degradasyon özellikleri sayesinde geçici destek gerektiren rejeneratif protokollerde dikkat çekmektedir.

Doğal kaynaklı biyolojik ajanlara yönelik ilgi de artmaktadır. Esansiyel yağlar ve **Drosera özleri gibi fitokimyasal bileşikler; antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle oral mukozal inflamasyon ve enfeksiyon kontrolünde destekleyici ajanlar olarak araştırılmaktadır.

Ayrıca nadir görülen dental agenezis vakalarında uygulanan bireyselleştirilmiş rehabilitasyon yaklaşımları, genetik, anatomik ve fonksiyonel faktörlerin birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bu tür olgular, standart protokollerin ötesine geçilerek hasta bazlı planlama yapılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Tüm bu gelişmeler, disiplinler arası bir entegrasyon sürecini yansıtmaktadır. Güncel eğilim; hassas tıp anlayışı doğrultusunda, biyoyumlu materyallerle

desteklenen, minimal invaziv ve hasta özelliklerine göre uyarlanmış çözümler geliştirmeye yöneliktir. Bu yaklaşım, karmaşık klinik senaryolarda hem fonksiyonel hem de biyolojik başarıyı optimize etmeyi amaçlamaktadır.[24-34].

Buna ek olarak, rejeneratif yaklaşımlara yönelik ilgi giderek artmaktadır. Özellikle Guided Tissue Regeneration (GTR) uygulamaları ve kök hücre temelli biyolojik stratejiler, apikal cerrahi sonrası doku iyileşmesini optimize etmeyi amaçlayan önemli araştırma alanları hâline gelmiştir. Apikoektomi sırasında kemik greftleriyle birlikte bariyer membranların kullanılması; geniş kemik defektlerinde veya kortikal fenestrasyon varlığında yeni kemik oluşumunu destekleyerek daha öngörülebilir bir rejeneratif yanıt elde edilmesine katkı sağlayabilir. Gelecekteki bilimsel çalışmaların, biyomateryalleri yalnızca fiziksel dayanım veya sızdırmazlık özellikleri açısından değil; aynı zamanda konak hücrelerle biyolojik etkileşimleri, inflamatuvar yanıt profilleri ve in vivo uzun dönem entegrasyon performansları bakımından da değerlendirmesi gerekmektedir. Hücresel adezyon, anjiyogenez potansiyeli ve immünomodülatör etkiler gibi parametreler, materyal başarısının ayrılmaz bileşenleri olarak ele alınmalıdır.

Sonuç olarak, yüksek biyoaktiviteyi yeterli mekanik direnç ve klinik uygulama kolaylığı ile bir araya getiren materyaller geliştirmek; apikal cerrahiye yönelik materyal biliminin temel hedefi olmaya devam etmektedir. Bu bütüncül yaklaşım, hem biyolojik uyumu hem de uzun vadeli klinik stabiliteyi artırmayı amaçlamaktadır.[10-15].

Sonuçlar

Mikrocerrahi apikoektomi, günümüzde dirençli periapikal patolojilerin ve başarısız endodontik tedavilerin yönetiminde yüksek öngörülebilirliğe sahip, dokuya saygılı bir cerrahi seçenek haline gelmiştir. Görüntüleme ve cerrahi teknolojiye gelişmeler — özellikle dental operasyon mikroskobu ile sağlanan büyütme ve aydınlatma, ultrasonik retropreparasyon sistemleri ve üç boyutlu değerlendirme imkânı sunan Cone Beam Computed Tomography (CBCT) — cerrahi doğruluğu artırmış ve postoperatif iyileşme sürecini olumlu yönde etkilemiştir. Ayrıca Mineral Trioxide Aggregate (MTA), Biodentine ve hazır karışımli biyoseramikler gibi çağdaş materyaller; güçlü bir apikal sızdırmazlık sağlarken periapikal dokularda biyolojik iyileşmeyi desteklemektedir.

Tedavi başarısı; uygun vaka seçimi, enfekte dokuların eksiksiz uzaklaştırılması, retrograd kavitenin yeterli derinlik ve kalitede hazırlanması ve materyalin doğru yerleştirilmesi gibi teknik unsurlara bağlıdır. Bunun yanında hastanın sistemik durumu, kök anatomisinin karmaşıklığı ve postoperatif önerilere uyum gibi bireysel faktörler de prognozu belirgin şekilde etkiler. Güncel mikrocerrahi protokollerine bağlı kalındığında ve dikkatli planlama yapıldığında, literatürde bildirilen başarı oranları düzenli olarak %90'ın üzerine çıkmaktadır.

Sonuç olarak apikoektomi, artık yalnızca son seçenek olarak değerlendirilen bir girişim değildir. Aksine, diş çekimine alternatif olarak doğal diş yapısını korumayı hedefleyen, biyolojik prensiplere dayalı ve uzun dönemli fonksiyonel devamlılığı destekleyen güvenilir bir tedavi yaklaşımı olarak modern endodontide önemli bir yer edinmiştir.

KAYNAKÇA

1. Cambruzzi J.V., Marshall F.J., Pappin J.B. Methylene blue dye. An aid to endodontic surgery. *J. Endodont.* 1985;11:311–314. doi: 10.1016/S0099-2399(85)80164-3
2. Camilleri J., Pitt Ford T.R. Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material. *Int. Endod. J.* 2006;39:747–754. doi: 10.1111/j.1365-2591.2006.01135.x
3. Chong B.S., Pitt Ford T.R., Hudson M.B. A prospective clinical study of mineral trioxide aggregate and IRM when used as root-end filling materials in endodontic surgery. *Int. Endod. J.* 2003;36:520– 526. doi: 10.1046/j.1365-2591.2003.00682.x
4. Christiansen R., Kirkevang L.L., Horsted-Bindslev P., Wenzel A. Randomized clinical trial of rootend resection followed by root-end filling with mineral trioxide aggregate or smoothing of the orthograde gutta-percha root filling – 1-year follow up. *Int. Endod. J.* 2009;42:105–114. doi: 10.1111/j.1365-2591.2008.01474.x
5. Cotton T.P., Geisler T.M., Holden D.T., Schwartz S.A., Schindler W.G. Endodontic applications of cone-beam volumetric tomography. *J. Endodont.* 2007;33:1121–1132. doi: 10.1016/j.joen.2007.06.011
6. de Bruyne M.A.A., de Moor R.J.G. SEM analysis of the integrity of resected root apices of cadaver and extracted teeth after ultrasonic root-end preparation at different intensities. *Int. Endod. J.* 2005;38:310–319. doi: 10.1111/j.1365-2591.2005.00949.x
7. Bieszczad D, Wichlinski J, Kaczmarzyk T. Factors Affecting the Success of Endodontic Microsurgery: A Cone-Beam Computed Tomography Study. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(14):3991. <https://doi.org/10.3390/jcm11143991>
8. de Bruyne M.A.A., de Moor R.J.G. Influence of cracks on leakage and obturation efficiency of rootend filling materials after ultrasonic preparation: an in vitro evaluation. *Quintessence Int.* 2008;39:685–692
9. European Society of Endodontology Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. *Int. Endod. J.* 2006;39:921–930. doi: 10.1111/j.1365-2591.2006.01180.x
10. Gagliani M., Taschieri S., Molinari R. Ultrasonic root-end preparation: influence of cutting angle on the apical seal. *J. Endodont.* 1998;24:726–730. doi: 10.1016/S0099-2399(98)80162-3
11. Gagliani M.M., Gorni F.G., Strohmer L. Periapical resurgery versus periapical surgery: a 5-year longitudinal comparison. *Int. Endod. J.* 2005;38:320–327. doi: 10.1111/j.1365-2591.2005.00950.x

12. Gilheany P.A., Figdor D., Tyas M.J. Apical dentin permeability and microleakage associated with root end resection and retrograde filling. *J. Endodont.* 1994;20:22–26. doi: 10.1016/s0099- 2399(06)80022-1
13. Gray G.J., Hatton J.F., Holtzmann D.J., Jenkins D.B., Nielsen C.J. Quality of root-end preparation using ultrasonic and rotary instrumentation in cadavers. *J. Endodont.* 2000;26:281–283. doi: 10.1097/00004770-200005000-00007
14. Halse A., Molven O., Grung B. Follow-up after periapical surgery: the value of the 1-year control. *Endod. Dent. Traumatol.* 1991;7:246–250. doi: 10.1111/j.1600-9657.1991.tb00211.x
15. Hepworth M.J., Friedman S. Treatment outcome of surgical and non-surgical management of endodontic failures. *J. Can. Dent. Assoc.* 1997;63:364
16. Cocoş DI, Vlasa A, Bucur SM, Păcurar M, Earar K. Association Between Impacted Mandibular Third Molars and Temporomandibular Dysfunction: An Analysis Based on the Modified Helkimo Index. *Medicina.* 2025; 61(5):850. <https://doi.org/10.3390/medicina61050850>
17. Decusara M, Cocoş DI, Caraiane A. Rehabilitation of agenesia 2.2 with pram involvement. case report. *medicine and materials* Volume 3, Issue 1, 2023: 23-30| ISSN: 2784 – 1499 & e-ISSN: 2784 – 1537 DOI: 10.36868/MEDMATER.2023.03.01.023
18. Pacurar M, Cocoş DI, Lazăr M, Lazăr C, Caraiane A. CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY, IMPORTANCE OF EXAMINATION FOR THE STORAGE OF THERAPEUTICAL FAILURES IN IMPLANTOLOGY. *MEDICINE AND MATERIALS.* Volume 3, Issue 1, 2023: 3-12 | ISSN: 2784 – 1499 & e-ISSN: 2784 – 1537. DOI: 10.36868/MEDMATER.2023.03.01.003
19. Bejan A, Baciú D, Cocoş DI, Dimofte AR. CONCEPTS ON THE RESISTANCE OF ACRYLIC TEETH, PMMA. *MEDICINE AND MATERIALS* Volume 3, Issue 1, 2023: 43-47 | ISSN: 2784 – 1499 & e-ISSN: 2784 – 1537 DOI: 10.36868/MEDMATER.2023.03.01.043
20. Solomon O, Galea C, Feier R, MostoveI A. ACTIONS OF DROSERA SP IN DENTISTRY DISEASES. PHITOCHEMICAL COMPONENTS, PHARMACOLOGICAL ACTIONS. *MEDICINE AND MATERIALS* Volume 3, Issue 1, 2023: 37-42| ISSN: 2784 – 1499 & e-ISSN: 2784 – 1537 DOI: 10.36868/MEDMATER.2023.03.01.037
21. Galea C, Cocoş DI, Feier F, Moales D. THE USE OF ESSENTIAL OILS IN THE DEVELOPMENT OF DERMATO-COSMETIC PRODUCTS. *MEDICINE AND MATERIALS* Volume 3, Issue 1, 2023: 31-36| ISSN: 2784 – 1499 & e-ISSN: 2784 – 1537 DOI: 10.36868/MEDMATER.2023.03.01.031

22. Feier R, Pacurar M, Cocos DI. materials used in fracture rehabilitation "e fort I, II and III". *MEDICINE AND MATERIALS* Volume 4, Issue 1, 2024: 33-42 | ISSN: 2784 – 1499 & e-ISSN: 2784 – 1537 DOI: 10.36868/MEDMATER.2024.04.01.033
23. Cristea, I., Agop-Forna, D., Martu, M.A. , Dascalu, C., Topoliceanu, C., Török, R. , Török, B., Bardis, D., Bardi, P.M. , Forna, N., Oral and Periodontal Risk Factors of Prosthetic Success for 3- Unit Natural Tooth-Supported Bridges versus Implant-Supported Fixed Dental Prostheses.*Diagnosics*, 2023, 13 (5)
24. Nash, D., Ruotoistenmaki J., Argentieri A ., Barna, S., Behbehani J., Berthold P., Catalanotto, F. , Chidzonga M., Goldblatt, L., Jaafar N., Kikwilu E. et all, Profile of the oral healthcare team in countries with emerging economies, Global Congress on Dental Education, 2008 , *European Journal Of Dental Education* , 12 , pp.111-119
25. Dascalu, CG ,Antohe, ME , Zegan, G ., Burlea, SL , Carausu, EM , Ciubara, A , Purcare, VL , Blended Learning - The Efficiency of Video Resources and YouTube in the Modern Dental Education, *Revista de cercetare si interventie sociala*, 2022, 72 , pp.288-310 26. Lupu IC, Checherita LE, Antohe ME, Stamatin O, Teslaru S, Hamburda T, Tarevici EL, Bulancea BP, Trandafirescu M, Gena Dascalu C, Cuciureanu M, Gradinaru I, Burlea LS, Jehac AE. A Retrospective Clinical Trial Regarding Oral Rehabilitation Diagnosis Strategies Based on Stomatognathic System Pathology.. *Biomedicines*. 2023 Feb 19;11(2):622
27. Agop-Forna, D., Curca, R.F., Forna, N.C., The prevalence of implant success versus failure in a romanian sample population. a retrospective study,*Medical-surgical journal-revista medicochirurgicala*,2024, 128 (2) , pp.398-404
28. Antohe, M.E. , Dascalu, C.G.,Forna, D.A. ,Hitruc, E.G , Cimpoesu, N. , Forna, N.C. , Research on the Quality of Partially Removable Skeletal Prostheses Made Using Classical Versus Modern Sintering Techniques, *BIOMEDICINE*, 2023, 11 (9)
29. Bolat, M , Nicolae, BD ,Baciu, ER ,Forna, DA , Bosinceanu, DG , Forna, NC , Partial dentures successes and failures,*Romanian journal of oral rehabilitation*, 2017,9 (4) , pp.93-96 30. Cocos DI, Dumitriu Buzia O, Tatu AL, Dinu M, Nwabudike LC, Stefan CS, Earar K, Galea C. Challenges in Optimizing Nanoplatforms Used for Local and Systemic Delivery in the Oral Cavity. *Pharmaceutics*. 2024; 16(5):626. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050626>
31. Calin AM, Grigorescu CC. OVERVIEW ON 3D BIOPRINTING FOR RENAL TISSUE REGENERATION AND TRANSPLANTATION. *MEDICINE*

AND MATERIALS Volume 5, Issue 1, 2025: 37-42. DOI:
10.36868/MEDMATER.2025.05.01.37

32. Hsu Y.Y., Kim S. The resected root surface. The issue of canal isthmuses. Dent. Clin. North Am. 1997;41:529–540
33. Jesslen P., Zetterqvist L., Heimdahl A. Long-term results of amalgam versus glass ionomer cement as apical sealant after apicoectomy. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 1995;79:101–103. doi: 10.1016/s1079-2104(05)80082-4
34. Kim S. Principles of endodontic microsurgery. Dent. Clin. North Am. 1997;41:481–497



BÖLÜM 21

Osteoporozda Kemik Mikro-Mimarisi ve Çene Cerrahisinde Klinik Yansımaları

Fariz Selimli Salimov¹ & Muhammed Said Altun² & Sittiye Bayar³

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik mikro-mimarisinde bozulma ile karakterize, kırık riskini belirgin şekilde artıran kronik bir metabolik kemik hastalığıdır (Compston, McClung, & Leslie, 2019). Bu bozulma; osteoklastik rezorpsiyonun osteoblastik kemik formasyonuna göre üstün olduğu bir süreçle ilerler ve sonuçta kemik dayanıklılığında azalma meydana gelir (Ena & Soyfoo, 2025). Osteoporoz günümüzde 200 milyondan fazla bireyi etkilemekte olup, küresel yaşlanan nüfusla birlikte kırık yükünün giderek arttığı bildirilmektedir (MDPI Pharmaceuticals, 2024). Kırık riskindeki artış yalnızca klinik kırıklar için değil, aynı zamanda yaşam kalitesi düşüşü ve mortalite artışı bakımından da önemlidir.

Osteoporoz kavramı ilk kez 1829 yılında Jean Georges Lobstein tarafından kemikte gözenekli yapıyı tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Pommer (1885) hastalığı, kemik dokusunun birim hacmindeki azalma şeklinde patolojik bir çerçevede açıklamış; Albright (1948) ise osteoporozu “too little bone in bone” ifadesiyle kemik içeriğindeki niceliksel azalmaya vurgu yaparak tanımlamıştır.

Ancak günümüzde osteoporoz yalnızca kemik kütlelerinde azalma ile sınırlı bir durum olarak değil, aynı zamanda kemik mikro-mimarisinde bozulma ve kemik dayanıklılığında azalma ile karakterize sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (National Institutes of Health [NIH] Consensus Development Panel, 2001). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), osteoporozu kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans popülasyona göre 2,5 standart sapma altında olması (T-skoru $\leq -2,5$) şeklinde tanımlamış ve tanısal kriterleri objektif ölçüm parametrelerine dayandırmıştır (World Health Organization [WHO], 2004).

Modern patofizyolojik yaklaşımda osteoporoz; kemik dokusunun histolojik olarak normal kalmasına rağmen, kemik remodelling sürecinde osteoklastik aktivitenin osteoblastik yapıya üzerine baskın hale gelmesi sonucu kemik mikro-mimarisinin zayıflaması ile tanımlanmaktadır (Compston, McClung, & Leslie, 2019). Bu bağlamda, Goaz ve White tarafından yapılan ve kemik dokusunun

¹ Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0000-0001-7760-2331

² Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0009-0003-3810-4817

³ Arş. Gör. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0009-0006-5477-6594

histolojik yapısının korunmasına rağmen fiziksel yoğunlukta azalma meydana geldiğini vurgulayan tanım, güncel kavramsal çerçeve ile büyük ölçüde örtüşmektedir. Güncel literatürde osteoporoz, kırık riskini artıran “kemik dayanıklılığı kaybı” olarak fonksiyonel bir perspektifle ele alınmaktadır (Khosla & Hofbauer, 2017).

Postmenopozal osteoporozun temel mekanizması, östrojen eksikliğinin tetiklediği RANKL/OPG dengesizlikleri ile osteoklast aktivitesinin artmasıdır; bu durum inflamatuvar sitokinlerin yükselmesine ve kemik rezorpsiyonunun hızlanmasına yol açar (Ena & Soyfoo, 2025). Ayrıca sclerostin aracılı Wnt sinyallerinin inhibisyonu gibi moleküler yollar, osteoblastların anabolik fonksiyonlarını baskılayarak kemik yapımını sınırlamaktadır (Ena & Soyfoo, 2025).

Osteoporoz prevalansı özellikle postmenopozal kadınlarda yüksektir, ancak erkeklerde ve diğer risk altı gruplarda (örneğin kortikosteroid kullananlar, endokrinopatiler, kronik böbrek yetmezliği gibi) da önemli oranda görülür (Türkiye Klinikleri Geriatri, 2025; Singin et al., 2024). Klinik pratikte kemik mineral yoğunluğu ölçümü olarak dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) standardı kullanılmakla birlikte, gelişen yapay zeka tabanlı görüntüleme analizleri erken tanı için araştırılmaktadır (Abdul Rahman & Lee, 2025).

Osteoporozun dental ve çene kemiği üzerindeki etkileri güncel çalışmalarda giderek netleşmektedir. Osteoporotik bireylerde alveolar kemik kaybı ve diş kaybı daha yüksek bulunmuş, panoramik radyografik indekslerin (mandibular cortical index, mental index vb.) sistemik kemik kaybını yansıtmaya potansiyeli gösterdiği saptanmıştır (Damanaki, Habel, & Deschner, 2024). Sistematik değerlendirmeler, osteoporoz ile apikal periodontitis prevalansı arasında da artmış bir ilişki olabileceğini bildirmektedir (de Vasconcelos et al., 2024).

Güncel prospektif veriler, osteoporotik hastalarda dental implantların genel olarak yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğunu, ancak marginal kemik kaybının bir miktar daha fazla olabileceğini göstermiştir (Shibli et al., 2025; Lemos et al., 2023). Bu bulgular, implant tedavisi planlanırken kemik kalitesi ve büyüme faktörleri gibi mikro-mimari değişkenlerin değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Tablo 4 Osteoporoz Tanımının Tarihsel Evrimi ve Güncel Yaklaşımın Karşılaştırılması

Dönem / Yazar	Tanımın İçeriği	Kavramsal Odak	Güncel Yaklaşımınla İlişkisi
Lobstein (1829)	Gözenekli kemik	Makroskopik morfolojik gözlem	Kemik trabekülasyonundaki

			seyrelmenin erken tanımı
Pommer (1885)	Birim hacimde kemik kütlesinde azalma	Kantitatif kemik kaybı	Günümüzdeki kemik mineral yoğunluğu kavramının öncülü
Albright (1948)	“Too little bone in bone”	Kemik içeriğinde niceliksel azalma	Kemik kütlesi kavramının klinik çerçevede tanımlanması
Goaz & White	Histolojik yapısı normal kemikte yoğunluk azalması	Yapısal bütünlük korunurken fiziksel yoğunluk azalması	Modern “kemik kalitesi” kavramı ile uyumlu
NIH (2001)	Kemik dayanıklılığında azalma ile karakterize sistemik hastalık	Kırık riski temelli yaklaşım	Güncel fonksiyonel tanımın temeli
WHO (2004)	T-skoru $\leq -2,5$ (DXA ölçümü)	Objektif tanı kriteri	Klinik tanı ve epidemiyolojik standardizasyon
Modern Literatür (2017–2025)	Kemik mikro-mimarisinde bozulma + artmış rezorpsiyon + azalmış kemik dayanıklılığı	Moleküler ve biyomekanik yaklaşım	RANKL/OPG dengesi, Wnt sinyali, kemik kalitesi ve kırık riski entegrasyonu

Tablo 1’de görüldüğü üzere osteoporoz kavramı başlangıçta yalnızca morfolojik ve kantitatif kemik kaybı üzerinden tanımlanmışken, günümüzde kırık riskini belirleyen çok faktörlü bir sistemik hastalık olarak ele alınmaktadır. Modern yaklaşım, kemik mineral yoğunluğunun yanı sıra kemik mikro-mimarisi, kemik kalitesi, hücresel remodelling dengesi ve biyomekanik dayanıklılık parametrelerini birlikte değerlendirmektedir (Compston, McClung, & Leslie, 2019; Khosla & Hofbauer, 2017).

Osteoporozun Diş Hekimliğinde Tanısal Önemi

Osteoporoz çoğu olguda asemptomatik seyretmekte olup, ilk klinik bulgu sıklıkla düşük enerjili kırıklar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle dental

klirik pratiğinde elde edilen rutin radyografilerin, sistemik kemik kaybının erken göstergesi olarak değerlendirilmesi önem kazanmaktadır (Damanaki, Habel, & Deschner, 2024).

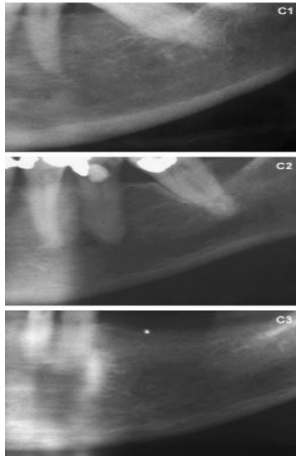
Panoramik radyografilerde mandibular inferior korteksin incelenmesi, kortikal düzensizlikler ve trabeküler yapının seyrelmesi osteoporoz ile ilişkili radyomorfometrik bulgular arasında yer almaktadır. Özellikle **Mandibular Cortical Index (MCI)**, **Mental Index (MI)** ve **Panoramic Mandibular Index (PMI)** gibi ölümler, kemik mineral yoğunluğu ile anlamlı korelasyon gösterebilmektedir (Taguchi, 2020). Bu parametreler, diş hekimlerinin sistemik osteoporoz açısından riskli bireyleri belirleyerek ilgili tıbbi değerlendirmeye yönlendirmesinde yardımcı olabilir.

Güncel alışmalar, alveoler kemik yoğunluğundaki azalmanın periodontal kemik kaybı ve diş kaybı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Damanaki et al., 2024). Bununla birlikte osteoporozun doğrudan periodontal hastalık nedeni olmadığı, ancak kemik rezorpsiyonuna yatkınlığı artırabileceği bildirilmektedir. Bu durum özellikle postmenopozal kadın hastalarda periodontal prognoz ve cerrahi planlama açısından klinik önem taşımaktadır.

DEXA'nın Diş Hekimliğinde Dolaylı Kullanımı: Mandibular Kortikal İndeksler

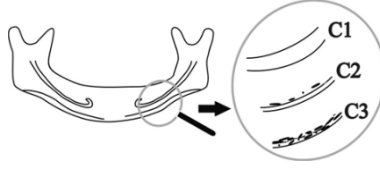
Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), osteoporoz tanısında kemik mineral yoğunluğunu (KMY) kantitatif olarak ölçen altın standart yöntemdir (World Health Organization [WHO], 2004). Bununla birlikte DXA, diş hekimliği pratiğinde rutin olarak uygulanmamaktadır. Ancak panoramik dental radyografiler üzerinden yapılan mandibular kortikal değerlendirmeler, sistemik kemik kaybı hakkında dolaylı bilgi sağlayabilmekte ve osteoporoz açısından riskli bireylerin belirlenmesinde tarama aracı olarak önerilmektedir (Taguchi, 2020).

Mandibular Kortikal İndeks (MCI), mandibula inferior korteksinin



morfolojik bütünlüğünü temel alan nitel bir değerlendirme yöntemidir. Kortikal kenarın düzgün (C1), yarı erozyona uğramış (C2) veya belirgin şekilde poröz/erozyona uğramış (C3) olarak sınıflandırılması esasına dayanır. Kortikal erozyon derecesindeki artışın düşük KMY ve artmış kırık riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmektedir (Klemetti et al., 1994; Damanaki, Habel, & Deschner, 2024).

şekil 1 Mandibular Kortikal İndeks (MCI) Sınıflaması ve Radyografik



C1 (Normal): Kortikal kenar düzgün ve kesintisiz

C2 (Hafif-Orta Erozyon): Endosteal kenarda yarı ay şeklinde lakünalar

C3 (Şiddetli Erozyon): Kortikal kenar belirgin poröz ve düzensiz

Değerlendirme Alanı

- Mandibulanın inferior kortikal kenarı
- Genellikle mental foramen distalinden angulus bölgesine kadar

Kortikal düzensizlik arttıkça düşük kemik mineral yoğunluğu ile korelasyon artar. Özellikle C3 paterni, osteoporoz açısından yüksek risk göstergesi olabilir.

Buna ek olarak, Mental İndeks, mental foramen bölgesinde inferior korteks kalınlığının milimetrik ölçümünü içerirken; Panoramik Mandibular İndeks, kortikal kalınlığın mandibula yüksekliğine oranını değerlendirir. Güncel çalışmalar bu ölçümlerin özellikle postmenopozal kadınlarda düşük KMY ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterebildiğini ortaya koymaktadır (Taguchi, 2020; Damanaki et al., 2024).

Son yıllarda derin öğrenme ve yapay zekâ temelli panoramik radyografi analizleri, mandibular kortikal patern üzerinden osteoporoz riskini öngörmeye yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri bildirmiştir (Lee et al., 2022). Bu gelişmeler, dental radyografilerin yalnızca lokal patolojiler için değil, sistemik kemik sağlığı açısından da klinik uyarı aracı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte, mandibular kortikal indeksler tanısal olarak DXA'nın yerini almamaktadır. Bu indeksler, osteoporoz için kesin tanı koydurucu değil; risk belirleme ve uygun medikal yönlendirme amacıyla kullanılan yardımcı parametrelerdir. Diş hekimlerinin özellikle postmenopozal hastalarda panoramik radyografilerde kortikal inceltme veya erozyon saptaması durumunda hastayı medikal değerlendirme için yönlendirmesi önerilmektedir (Taguchi, 2020).

Osteoporoz Tanısında Laboratuvar Testleri

Osteoporoz tanısı temel olarak kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümüne dayanmakla birlikte, laboratuvar incelemeleri hastalığın etiyolojisinin belirlenmesi, sekonder nedenlerin dışlanması ve tedavi sürecinin izlenmesi açısından tamamlayıcı niteliktedir. Güncel klinik kılavuzlar, osteoporoz şüphesi

bulunan bireylerde sistematik biyokimyasal değerlendirme yapılmasını önermektedir (Eastell et al., 2019; Kanis et al., 2019).

Sekonder Nedenlerin Değerlendirilmesi

Sekonder osteoporoz; endokrin bozukluklar, renal ve hepatik hastalıklar, malabsorpsiyon sendromları, hematolojik hastalıklar ve ilaç kullanımına bağlı olarak gelişebilmektedir. Bu nedenle başlangıç değerlendirmesinde temel laboratuvar parametrelerinin incelenmesi gereklidir.

Rutin değerlendirme kapsamında aşağıdaki testler yer almaktadır:

- Tam kan sayımı
- Serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri
- Albumin
- Total alkale fosfat
- Serum kreatinin
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Açlık plazma glukozu

Primer (postmenopozal veya yaşa bağlı) osteoporoz olgularında bu parametreler çoğunlukla normal sınırlarda saptanır. Anormal bulgular sekonder nedenleri düşündürmelidir (WHO, 2004).

Vitamin D eksikliği kemik metabolizmasını doğrudan etkileyen önemli bir faktördür. Bu nedenle serum 25-hidroksivitamin D düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Gerektiğinde paratiroid hormon (PTH) düzeyi de değerlendirilmelidir (Eastell et al., 2019). Klinik gereklilik halinde tiroid fonksiyon testleri, serum kortizol ve erkek hastalarda testosteron düzeyleri de incelenebilir.

Kemik Döngü Belirteçleri

Kemik dokusu dinamik bir yapıya sahiptir ve sürekli yapım-yıkım sürecindedir. Kemik döngü belirteçleri (bone turnover markers, BTM), bu metabolik aktiviteyi biyokimyasal düzeyde yansıtır.

Kemik yıkım belirteçleri arasında serum C-terminal telopeptid (CTX), kemik yapım belirteçleri arasında ise prokollajen tip 1 N-terminal propeptid (P1NP) klinik kullanımda önerilen referans parametrelerdir (Eastell et al., 2018).

Bu belirteçler tanı koydurucu değildir; ancak:

- Tedaviye erken yanıtın değerlendirilmesi
- Tedavi uyumunun izlenmesi

- Yüksek kemik döngüsüne sahip hastaların belirlenmesi

açısından klinik önem taşır. Biyokimyasal değişiklikler, kemik mineral yoğunluğundaki değişikliklerden daha erken ortaya çıkabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) Göre Osteoporoz Tanı Kriterleri

Osteoporoz tanısında en yaygın kullanılan sınıflama, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümüne dayalı olarak tanımlanmıştır (Kanis, 1994). Bu değerlendirme, dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA) ile elde edilen ölçümlerin genç erişkin referans popülasyonuna göre standart sapma (SD) cinsinden karşılaştırılmasına dayanır.

T Skoru ve Z Skoru

T skoru, bireyin KMY değerinin genç erişkin (20–35 yaş) referans grubunun ortalaması ile karşılaştırılmasıdır.

$$T \text{ skoru} = (\text{Ölçülen KMY} - \text{Genç erişkin ortalama KMY}) / \text{Genç erişkin SD}$$

T skoru, özellikle postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzerindeki erkeklerde tanısal amaçla kullanılmaktadır.

Z skoru, bireyin KMY değerinin yaş ve cinsiyete uygun referans popülasyonu ile karşılaştırılmasıdır.

$$Z \text{ skoru} = (\text{Ölçülen KMY} - \text{Yaşa uygun ortalama KMY}) / \text{Popülasyon SD}$$

Z skoru özellikle premenopozal kadınlarda, 50 yaş altı erkeklerde ve çocuklarda değerlendirilmelidir. Z skorunun $\leq -2,0$ olması, kemik yoğunluğunun yaşa göre beklenenden düşük olduğunu gösterir ve sekonder nedenlerin araştırılmasını gerektirir (Lewiecki et al., 2008).

Günümüzde osteoporoz değerlendirmesi yalnızca KMY ölçümüne dayanmamaktadır. Kırık riskinin belirlenmesinde klinik risk faktörleri de dikkate alınmaktadır. Bu amaçla geliştirilen FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) aracı, 10 yıllık kırık olasılığını hesaplamada kullanılmaktadır (Kanis et al., 2019).

Tablo 5 WHO'ya Göre Osteoporoz Tanı Kriterleri ve Skor Sistemi

Kategori	T Skoru Değeri	Tanım	Klinik Not
<i>Normal</i>	$\geq -1,0$	Kemik mineral yoğunluğu genç erişkin referans aralığında	Düşük kırık riski
<i>Osteopeni</i>	-1,0 ile -2,5 arası	Düşük kemik kütlesi	Artmış kırık riski
<i>Osteoporoz</i>	$\leq -2,5$	Belirgin kemik kaybı	Yüksek kırık riski
<i>Ağır (Yerleşmiş) Osteoporoz</i>	$\leq -2,5 +$ frajil kırık	Kemik kaybı ve kırık varlığı	Çok yüksek kırık riski

Bu sınıflama genellikle femur boynu, total kalça ve lomber vertebra ölçümlerine dayanmaktadır (WHO, 2004).

Osteoporozda Risk Faktörleri

Osteoporoz, özellikle kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, her iki cinsiyeti de etkileyebilen sistemik bir iskelet hastalığıdır. Tüm bireyler potansiyel risk altında olmakla birlikte, bazı gruplarda kırık gelişme olasılığı belirgin şekilde artmaktadır. Risk faktörlerinin erken dönemde tanımlanması, osteoporozun önlenmesi ve fragil kırıkların azaltılması açısından temel öneme sahiptir (Kanis et al., 2019).

Osteoporoz gelişimi; genetik, hormonal, çevresel ve yaşam tarzına bağlı faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu faktörlerin değerlendirilmesi, yüksek kırık riski taşıyan bireylerin belirlenmesini ve uygun tarama yöntemlerine yönlendirilmesini sağlar. Ayrıca sekonder nedenlerin saptanmasına ve koruyucu stratejilerin planlanmasına katkıda bulunur.

Tablo 6 Tabloda sunulan risk faktörleri ve sekonder osteoporoz nedenleri; uluslararası kılavuzlar ve güncel literatür doğrultusunda derlenmiştir (Compston et al., 2019; Cosman et al., 2014; Eastell et al., 2019; Kanis et al., 2019; National Institutes of Health

Değiştirilemeyen Faktörleri	Risk	Değiştirilebilir Faktörleri	Risk	Sekonder Nedenleri	Osteoporoz
İleri yaş		Fiziksel inaktivite		Hipertiroidi	
Kadın cinsiyet		Yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı		Hiperparatiroidi	
Postmenopozal dönem		Sigara kullanımı		Cushing sendromu	
Ailede osteoporoz veya kalça kırığı öyküsü		Aşırı alkol tüketimi		Kronik böbrek hastalığı	
Düşük vücut kitle indeksi		Düşük güneş maruziyeti		Malabsorpsiyon sendromları	
Beyaz veya Asya ırk				Uzun süreli glukokortikoid kullanımı	

Osteoporotik Kemikğin Özellikleri

Osteoporotik kemikte trabeküler bağlantı kaybı, kortikal incelleme ve artmış porozite gözlenir. Buna karşın kemik matriksinin temel bileşimi ve mineralizasyon derecesi her zaman niteliksel olarak bozulmuş olmayabilir. Bu durum, osteoporozun yalnızca kemik miktarında değil, kemik kalitesinde meydana gelen değişikliklerle de ilişkili olduğunu göstermektedir (Seeman & Delmas, 2006; Turner, 2002).

Kemik dayanıklılığı; kemik mineral yoğunluğu (KMY), mikro-mimari bütünlük, kemik döngü hızı ve matriks özelliklerinin birleşimi ile belirlenmektedir. Bu nedenle kırık gelişmiş ve gelişmemiş bireyler arasında her zaman belirgin KMY farkı bulunmayabilir. Mikro-yapısal bozulma, kemik gücünü azaltarak fragilite riskini artırmaktadır (Seeman & Delmas, 2006).

Osteoporozun Sınıflandırılması

Ana Grup	Alt Sınıflar
<i>Primer</i>	Tip 1 (Postmenopozal)
<i>Osteoporoz</i>	Tip 2 (Senil) İdyopatik juvenil osteoporoz
<i>Sekonder</i>	Endokrin nedenler, Kemik iliği hastalıkları, İlaçlara bağlı osteoporoz, Kronik sistemik hastalıklar, Vitamin ve mineral eksiklikleri, Genetik hastalıklar, Gebelik ve laktasyon

Trabeküler kemik, metabolik olarak daha aktif olup osteoporozdan erken ve belirgin şekilde etkilenmektedir. Menopoz sonrası dönemde artmış kemik döngüsü nedeniyle trabeküler incelme ve bağlantı kaybı gelişir. Trabeküllerin kopması ve bağlantısal bütünlüğün bozulması, kemiğin mekanik dayanıklılığını önemli ölçüde azaltır (Compston et al., 2019).

Diş Hekimliği ve Çene Cerrahisinde Kemik Kalitesinin Önemi

Kemik kalitesi; kemik mineral yoğunluğu (KMY), kortikal kalınlık, trabeküler mikro-mimari, porozite, mineralizasyon derecesi ve biyomekanik dayanıklılık gibi parametreleri kapsayan çok boyutlu bir kavramdır. Çene cerrahisi ve implantolojide kemik kalitesinin doğru değerlendirilmesi; cerrahi planlamanın güvenliği, primer stabilitenin sağlanması, osseointegrasyonun öngörülebilirliği ve postoperatif komplikasyonların azaltılması açısından kritik öneme sahiptir (Misch, 2008).

İmplant Cerrahisi Açısından Önemi

İmplant yerleştirilmesinde başarıyı belirleyen temel faktörlerden biri kemik kalitesidir. Düşük dansiteli kemikte implant–kemik temas oranı azalmakta, mikromobilité riski artmakta ve erken dönem implant kayıpları daha sık görülmektedir (Jaffin & Berman, 1991). Özellikle posterior maksillada gözlenen düşük yoğunluklu trabeküler kemik yapısı, primer stabilitenin yetersiz olmasına neden olabilmektedir.

Kemik kalitesine bağlı olarak cerrahi protokolda aşağıdaki modifikasyonlar gerekebilir:

- Osteotomi sırasında kemik sıkıştırma (underpreparation) tekniği
- Daha geniş çaplı veya konik tasarımlı implant seçimi
- Yüzey özellikleri geliştirilmiş implant tercih edilmesi
- Gecikmiş yükleme protokolünün uygulanması

Trisi ve Rao (1999), histomorfometrik analizlerde kemik yoğunluğu ile implant stabilitesi arasında anlamlı korelasyon bulunduğunu göstermiştir. Bu bulgular, kemik kalitesinin yalnızca niceliksel değil, biyomekanik açıdan da değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Osteoporoz Tedavisi ve Diş Hekimliğinde Klinik Önemi

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar temel olarak kemik rezorpsiyonunu azaltan (antirezorptif) ve kemik formasyonunu artıran (anabolik) ajanlar olarak iki ana grupta incelenmektedir. Bu ilaçların kemik remodeling sürecine müdahale etmesi nedeniyle, çene cerrahisi uygulamalarında iyileşme dinamikleri ve komplikasyon riski açısından klinik önem taşımaktadır (Compston et al., 2019; Eastell et al., 2019).

Antirezorptif ajanlar (özellikle bifosfonatlar ve denosumab) kemik remodeling sürecini baskılayarak osteoklast aktivitesini azaltır. Çene kemikleri yüksek turnover oranına sahip olduğundan bu baskılanma özellikle alveoler kemikte belirgin hale gelir. Travma veya enfeksiyon sonrası kemik yüzeyinin fizyolojik yenilenme kapasitesinin azalması, medikasyona bağlı çene osteonekrozu (MRONJ) gelişiminin temel patofizyolojik mekanizmasını oluşturur (Ruggiero et al., 2014; AAOMS, 2022).

1. Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar

Yaşam tarzı düzenlemeleri osteoporozun önlenmesi ve ilerlemesinin yavaşlatılmasında temel rol oynar. Bu kapsamda:

- Yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı
- Düzenli ağırlık taşıyıcı egzersiz
- Sigaranın bırakılması
- Alkol tüketiminin sınırlandırılması
- Düşme riskinin azaltılması

önerilmektedir. Ayrıca uzun süreli glukokortikoid kullanımı gibi sekonder osteoporoz risk faktörlerinin kontrolü önemlidir (Rachner et al., 2011).

2. Medikal Tedavi

Medikal tedavide kullanılan ilaçlar iki ana gruba ayrılır:

Antirezorptif Ajanlar

Osteoklast aktivitesini baskılayarak kemik yıkımını azaltırlar. Bu grupta bifosfonatlar, denosumab, selektif östrojen reseptör modülatörleri ve hormon replasman tedavileri yer almaktadır. Bu ilaçlar kemik kaybını yavaşlatır ve kırık riskini azaltır (Eastell et al., 2019).

Anabolik Ajanlar

Osteoblast aktivitesini artırarak yeni kemik oluşumunu desteklerler. Teriparatid ve benzeri paratiroid hormon analogları bu grupta yer alır. Yüksek kırık riski olan hastalarda tercih edilmektedir (Cosman et al., 2014).

1. Antirezorptif Ajanlar

1.1. Bifosfonatlar

Başlıca ajanlar:

Alendronat, Risedronat, İbandronat (oral); Zoledronik asit (intravenöz)

Etki mekanizması:

Bifosfonatlar hidroksiapatit kristallerine yüksek afinite göstererek kemik matriksine bağlanır. Osteoklastlar tarafından internalize edildikten sonra özellikle nitrojen içeren bifosfonatlar mevalonat yolunu inhibe eder ve osteoklast apoptozunu tetikler. Sonuç olarak kemik rezorpsiyonu belirgin şekilde azalır (Rachner et al., 2011).

Çene cerrahisi açısından:

- Uzun süreli kullanımda medikasyona bağlı çene osteonekrozu (MRONJ) gelişebileceği bildirilmiştir (Ruggiero et al., 2014).
- IV bifosfonatların riskinin oral formlara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir.
- Kemik turnover'nın baskılanması osteotomi ve çekim sonrası iyileşmeyi geciktirebilir.

Zoledronik asit özellikle onkolojik dozlarda yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir.

1.2. Denosumab

Etki mekanizması:

Denosumab, RANKL'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. RANK–RANKL etkileşimini bloke ederek osteoklast oluşumunu, fonksiyonunu ve yaşam süresini azaltır (Eastell et al., 2019).

Literatür verileri:

- MRONJ riski bifosfonatlara benzer düzeyde bildirilmektedir (Ruggiero et al., 2014).
- Etkisi geri dönüşümlüdür; ilacın kesilmesiyle kemik turnover artışı (rebound fenomeni) görülebilir.
- Cerrahi planlamada doz aralığı dikkate alınmalıdır.

1.3. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

Başlıca ajan: Raloksifen

Etki mekanizması:

Kemik dokusunda östrojen agonisti gibi davranarak osteoklastik aktiviteyi azaltır.

Klinik önemi: MRONJ riski belirgin değildir; çene cerrahisi açısından major komplikasyon bildirimleri sınırlıdır.

2. Anabolik Ajanlar

2.1. Teriparatid (PTH 1-34)

Etki mekanizması:

Aralıklı uygulandığında osteoblast aktivitesini ve sayısını artırarak kemik formasyonunu uyarır.

Literatür bulguları:

- Yüksek kırık riskli hastalarda kemik kütlelerini artırdığı gösterilmiştir (Cosman et al., 2014).
- Bazı çalışmalarda MRONJ tedavisinde destekleyici etkisi bildirilmiştir.
- Dental implant stabilitesi ve kemik iyileşmesi üzerinde potansiyel olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir.

2.2. Romosozumab

Etki mekanizması:

Sclerostin inhibitörüdür. Wnt sinyal yolunu aktive ederek osteoblast fonksiyonunu artırır ve eş zamanlı olarak kemik rezorpsiyonunu azaltır.

Klinik veriler: Yeni nesil bir ajandır; çene cerrahisi komplikasyonlarına ilişkin uzun dönem verileri sınırlıdır. MRONJ riski düşük görünmektedir ancak dikkatli değerlendirme önerilir.

3. Glukokortikoidler (Sekonder Osteoporoz Nedeni)

Örnekler: Prednizolon, Deksametazon

Etki mekanizması:

Osteoblast fonksiyonunu baskılar, osteoklast yaşam süresini uzatır ve kalsiyum emilimini azaltır.

Çene cerrahisi açısından:

- Gecikmiş kemik iyileşmesi
- Artmış enfeksiyon riski
- Kemik kalitesinde belirgin azalma

Uzun süreli kullanım sekonder osteoporoz gelişimine yol açabilir (Rachner et al., 2011).

A. Diş Çekimi ve MRONJ Riski

Patofizyolojik Temel

Diş çekimi sonrası:

1. Alveoler kemik ekspozite olur.
2. Normal koşullarda rezorpsiyon ve formasyon fazı ile iyileşme gerçekleşir.
3. Antirezorptif tedavi altında ise osteoklast aktivitesi baskılandığı için nekrotik kemik uzaklaştırılmaz.
4. Yetersiz remodeling ve sekonder enfeksiyon sonucu kemik ekspozisyonu kalıcı hale gelebilir.

MRONJ tanısı için üç kriter aranır (AAOMS 2022):

- Antirezorptif veya antianjiyojenik tedavi öyküsü
- 8 haftadan uzun süren kemik ekspozisyonu veya fistül
- Baş-boyun bölgesine radyoterapi öyküsünün olmaması

Risk Faktörleri (Diş Çekimi Özelinde)

- IV bifosfonat kullanımı (özellikle onkolojik doz)
- 4 yıldan uzun süreli oral bifosfonat kullanımı
- Denosumab tedavisi
- Eşlik eden diyabet, kortikosteroid kullanımı
- Periodontal enfeksiyon varlığı
- Travmatik çekim

Onkolojik doz IV bifosfonat alan hastalarda MRONJ insidansı %1–9 arasında bildirilmektedir. Osteoporoz dozlarında ise risk genellikle %0.01–0.1 düzeyindedir (Ruggiero et al., 2014).

Çene Cerrahisi Yaklaşımı (Diş Çekimi)

- Mümkünse konservatif tedavi (endodontik yaklaşım) tercih edilmelidir.
- Çekim zorunluysa:
 - Atravmatik teknik
 - Minimal periostal elevasyon
 - Keskin kemik kenarlarının düzeltilmesi
 - Primer kapama sağlanması

- Antibiyotik profilaksisi klinik duruma göre değerlendirilebilir.
- Denosumab kullanan hastada cerrahi, doz aralığının sonuna yakın planlanabilir (bireysel değerlendirme gereklidir).

“Drug holiday” uygulaması konusunda kesin konsensüs yoktur; osteoporoz dozlarında rutin kesme önerilmemektedir ancak multidisipliner karar esastır (AAOMS, 2022).

B. MRONJ Evrelemesi ve Cerrahi Yönetim

AAOMS 2022’ye göre evreleme:

- **Evre 0:** Klinik kemik ekspozisyonu yok, nonspesifik semptomlar
- **Evre 1:** Asemptomatik kemik ekspozisyon
- **Evre 2:** Ağrılı ve enfekte ekspozisyon
- **Evre 3:** Patolojik kırık, ekstraoral fistül veya geniş nekroz (Ruggiero et al., 2022).

Tedavi yaklaşımı evreye göre değişir:

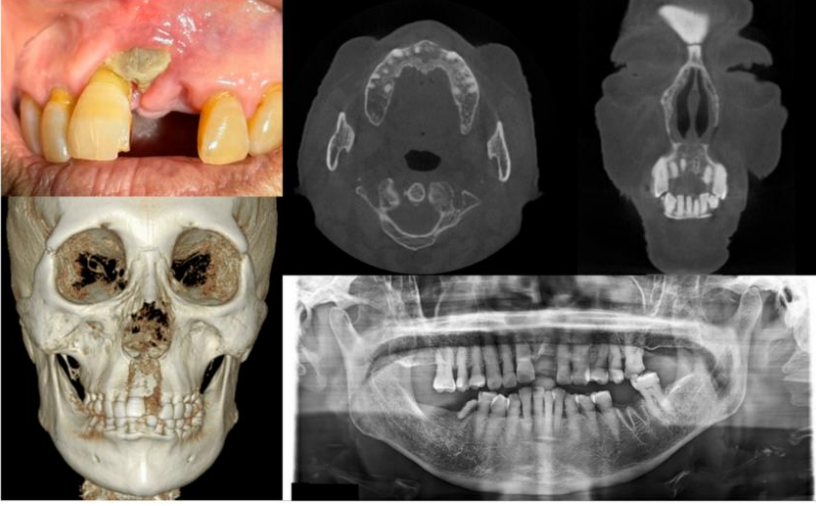
- Erken evrelerde konservatif yaklaşım
- İleri evrelerde cerrahi debridman veya rezeksiyon (Ruggiero et al., 2022).

Tablo 7 AAOMS (2022) ve SICMF–SIPMO Evreleme Sistemlerinin Karşılaştırılması

AAOMS 2022	SICMF–SIPMO	Klinik Özellikler	Radyolojik Özellikler (BT)
Evre 0	Stage 1 (Fokal, non-ekspoze)	Ekspoze kemik yok, nonspesifik semptomlar	Alveoler kemik ile sınırlı fokal osteoskleroz, trabeküler kalınlaşma
Evre 1	Stage 1 (Fokal)	Asemptomatik veya hafif semptomlu, ekspoze veya non-ekspoze lezyon	Alveoler kemikte sınırlı artmış kemik yoğunluğu
Evre 2	Stage 2 (Diffüz)	Ağrı, enfeksiyon, fistül, süpürasyon	Diffüz osteoskleroz, sekestr oluşumu, periostal reaksiyon; bazal kemiğe uzanım
Evre 3	Stage 3 (Komplike)	Patolojik kırık, ekstraoral fistül, yaygın nekroz	Tüm mandibulayı tutan yaygın osteoskleroz, masif sekestrasyon, patolojik kırık

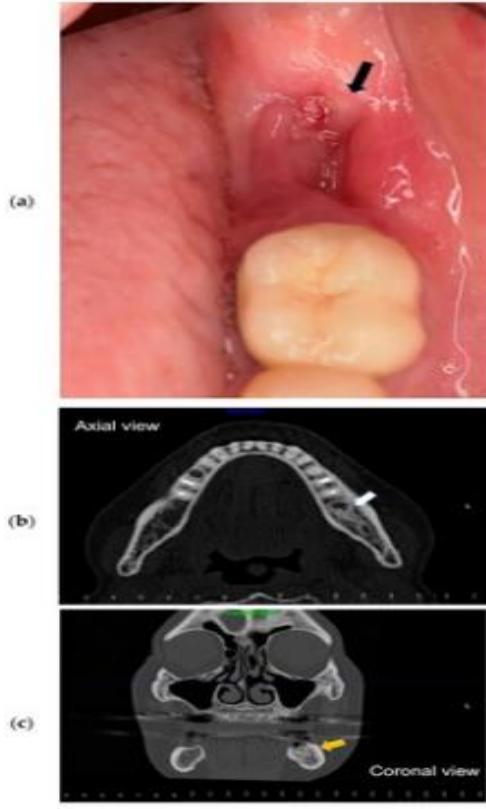
AAOMS tarafından önerilen MRONJ evreleme sistemi esas olarak klinik bulgulara dayanmaktadır ve hastalığı Evre 0’dan Evre 3’e kadar sınıflandırmaktadır. Bu sistem, klinik karar verme sürecinde pratik bir yaklaşım sunmakla birlikte, özellikle non-ekspoze olgularda lezyonun kemik içi yayılımını değerlendirmede sınırlılıklar içerebilmektedir (Ruggiero et al., 2022). Buna karşılık, SICMF–SIPMO evreleme sistemi bilgisayarlı tomografi bulgularını merkeze alarak MRONJ’u fokal (Stage 1), diffüz (Stage 2) ve komplike (Stage 3) formlar şeklinde sınıflandırmakta ve lezyonun anatomik yayılımını daha

ayrıntılı biçimde ortaya koymaktadır (Bedogni et al., 2012; Campisi et al., 2014). Özellikle non-ekspozе MRONJ olgularında fokal ve diffüz kemik tutulumunun ayırt edilmesinde SICMF–SIPMO sınıflamasının daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (Bedogni et al., 2014). Bu nedenle güncel literatürde, MRONJ tanı ve tedavi planlamasında klinik bulgulara dayalı AAOMS evrelemesinin, radyolojik değеrlendirmeyi esas alan SICMF–SIPMO sınıflaması ile birlikte ele alınmasının tanısal doğruluğu ve tedavi başarısını artırabileceği vurgulanmaktadır (Campisi et al., 2014; Ruggiero et al., 2022).



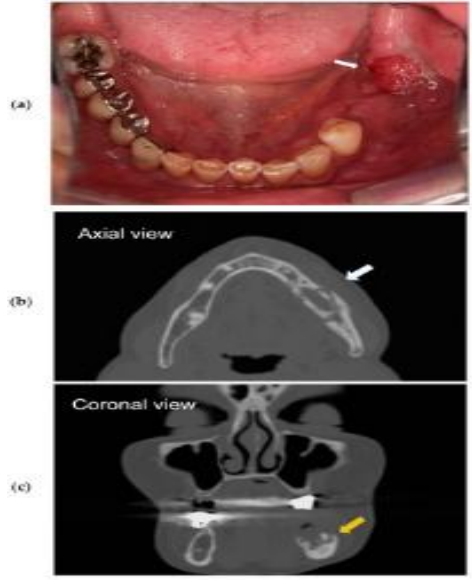
Şekil 2 Stage 0 MRONJ

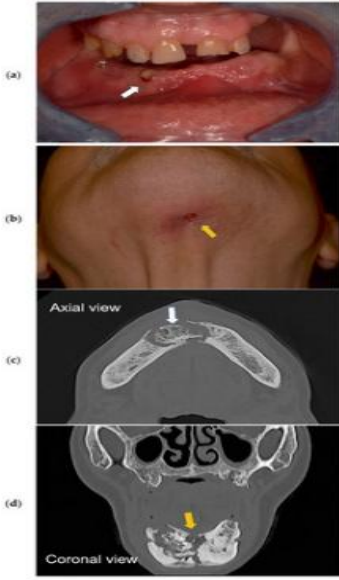
Klinik olarak ekspozе nekrotik kemiğin bulunmadığı; ancak nonspesifik semptomlar ve/veya radyografik değışikliklerin izlenebildiği erken bir klinik durumu tanımlar. Bu evrede ağrı, parestezi veya diş mobilitesi gibi belirtiler görülebilirken, radyografik olarak alveoler kemikte skleroz ve trabeküler yapıda düzensizlikler saptanabilir. Stage 0, MRONJ'un erken veya prodromal fazı olarak kabul edilmekte olup tanısal güçlükler içermektedir. Bu nedenle tedavi yaklaşımı genellikle konservatif olup, semptomların kontrolü ve yakın klinik ve radyografik takip önerilmektedir (Ruggiero et al., 2022; Lin et al., 2020).



Şekil 3 Stage 1 (Fokal MRONJ) Basit diş çekimi sonrası gelişen, klinik olarak ekspoze nekrotik kemiğin izlenmediği non-ekspoze MRONJ görünümü. Alveoler soket inflamatuvar doku ile dolu olup, görüntülemelerde alveoler kemik ile sınırlı fokal osteoskleroz ve artmış kemik yoğunluğu izlenmektedir.

Şekil 4 Stage 2 (Diffüz MRONJ) Non-ekspoze MRONJ tablosunda alveoler soket inflamatuvar doku ile doludur ve fistül yoluyla kemik prob edilebilmektedir. Görüntülemelerde mandibulada diffüz osteoskleroz, sekestr oluşumu ve periostal reaksiyon izlenmektedir.





Şekil 5 Stage 3 (Komplike MRONJ) Kemik fistülü, süpürasyon ve ekstraoral kutanöz fistül ile seyreden ileri evre MRONJ. Görüntülemelerde yaygın osteoskleroz, masif sekestrasyon ve patolojik mandibular kırık saptanabilmektedir.

C. Dental İmplant Cerrahisi ve Antirezorptif Tedavi

Antirezorptif ilaçlar, osteoklast aktivitesini baskılayarak kemik rezorpsiyonunu azaltmakta ve böylece kemik turnover'ını önemli ölçüde etkilemektedir. Bu biyolojik etki, dental implantların osseointegrasyon süreci üzerinde özellikle uzun dönemde belirleyici olabilmektedir. Literatürde, antirezorptif tedavi alan hastalarda primer implant stabilitesinin genellikle olumsuz etkilenmediği, bunun kortikal kemik yoğunluğunun korunmasıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Buna karşın, sekonder stabilite ve uzun dönem kemik remodeling kapasitesinin azalabileceği vurgulanmaktadır (Li & Leung, 2024; Lin et al., 2025).

Peri-implantitis ve peri-implant enfeksiyonlar, lokal inflamatuvar yanıtı artırarak MRONJ gelişimi açısından potansiyel bir tetikleyici faktör olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle antirezorptif tedavi alan hastalarda implant sonrası oral hijyenin sağlanması, düzenli klinik kontroller ve erken enfeksiyon yönetimi kritik önem taşımaktadır (Li & Leung, 2024).

Moy ve arkadaşları (2005), osteoporozun tek başına dental implant başarısızlığı için mutlak bir kontrendikasyon oluşturmadığını bildirmiştir. Ancak güncel çalışmalar, antirezorptif tedavi varlığında hasta bazlı risk değerlendirmesinin yapılmasının gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır (Ali et al., 2025).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan dozlarda oral bifosfonat alan hastalarda implant başarı oranlarının genel olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, **ilacın** uzun süreli kullanımı (≥ 4 yıl) MRONJ açısından ek bir risk faktörü

olarak değerlendirilmektedir (Ruggiero et al., 2022; Lin et al., 2025). İntravenöz bifosfonat kullanan onkoloji hastalarında ise dental implant uygulaması çoğu kılavuz ve çalışmada kontrendike kabul edilmektedir (Ruggiero et al., 2022).

Denosumab tedavisi alan hastalarda dental implantlara ilişkin uzun dönem klinik veriler sınırlıdır. Mevcut kanıtlar, implant başarısı açısından kesin bir olumsuz etki göstermemekle birlikte, MRONJ riskinin varlığı nedeniyle bu hasta grubunda dikkatli planlama, multidisipliner yaklaşım ve yakın takip gerekliliğini vurgulamaktadır (Santos et al., 2026; Lin et al., 2025).

KAYNAKÇA

- Abdul Rahman, N., & Lee, J. H. (2025). Artificial intelligence applications in dual-energy X-ray absorptiometry for early osteoporosis detection. *Journal of Medical Imaging and Artificial Intelligence*, 12(1), 45–58.
- Albright, F. (1948). Osteoporosis: Clinical and metabolic aspects. *Journal of Clinical Endocrinology*, 8(3), 197–213.
- Ali, M., Hassan, R., El-Sayed, M., et al. (2025). Dental implant outcomes in patients receiving antiresorptive therapy: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 36(2), 145–158.
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2022). Medication-related osteonecrosis of the jaw—2022 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(5), 920–943.
- Bedogni, A., Campisi, G., Fusco, V., et al. (2014). Proposed staging system for osteonecrosis of the jaw based on computed tomography findings. *Oral Diseases*, 20(7), 701–710.
- Bedogni, A., Saia, G., Bettini, G., et al. (2012). Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of the disease. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50(7), 603–608.
- Campisi, G., Fedele, S., Fusco, V., et al. (2014). Epidemiology, clinical manifestations, and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Diseases*, 20(1), 65–75.
- Compston, J., McClung, M., & Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. *The Lancet*, 393(10169), 364–376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)
- Cosman, F., de Beur, S. J., LeBoff, M. S., et al. (2014). Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 25(10), 2359–2381.
- Damanaki, A., Habel, S., & Deschner, J. (2024). Oral bone alterations in osteoporotic patients: Radiographic and clinical correlations. *Journal of Oral Rehabilitation*, 51(2), 210–222.
- de Vasconcelos, G., Souza, A. C., Lima, R. R., & Carvalho, A. A. (2024). Association between osteoporosis and apical periodontitis: A systematic review. *International Endodontic Journal*, 57(3), 345–356.
- Eastell, R., Rosen, C. J., Black, D. M., et al. (2019). Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society guideline update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(5), 1595–1622.

- Eastell, R., Szulc, P., et al. (2018). Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*, 29(8), 1583–1596.
- Ena, J., & Soyfoo, M. S. (2025). Molecular mechanisms in postmenopausal osteoporosis: The role of RANKL/OPG and Wnt signaling pathways. *Frontiers in Endocrinology*, 16, 102345.
- Jaffin, R. A., & Berman, C. L. (1991). The excessive loss of Brånemark fixtures in type IV bone. *Journal of Periodontology*, 62(1), 2–4.
- Kanis, J. A. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*, 4(6), 368–381.
- Kanis, J. A., Cooper, C., Rizzoli, R., & Reginster, J. Y. (2019). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 30(1), 3–44.
- Khosla, S., & Hofbauer, L. C. (2017). Osteoporosis treatment: Recent developments and ongoing challenges. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(11), 898–907. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30188-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30188-2)
- Klemetti, E., Kolmakov, S., & Kroger, H. (1994). Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 102(1), 68–72.
- Lee, J. H., Kim, D. H., Jeong, S. N., & Choi, S. H. (2022). Detection and prediction of osteoporosis using dental panoramic radiographs and deep learning. *Scientific Reports*, 12, 1–9.
- Lewiecki, E. M., Gordon, C. M., Baim, S., et al. (2008). International Society for Clinical Densitometry 2007 adult and pediatric official positions. *Journal of Clinical Densitometry*, 11(1), 75–91.
- Li, Y., & Leung, Y. Y. (2024). Dental implant survival and complications in patients receiving antiresorptive medications. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 39(1), 55–67.
- Lin, T. C., Chen, Y. H., Wang, Y. C., et al. (2020). Clinical characteristics and management of stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 129(4), 342–349.
- Lin, T. C., Huang, S. Y., & Wu, C. H. (2025). Long-term implant outcomes in patients under antiresorptive therapy: A cohort study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 27(3), 310–320.
- Lemos, C. A. A., Verri, F. R., Batista, V. E. S., et al. (2023). Dental implant survival and marginal bone loss in osteoporotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 34(4), 389–402.

- Misch, C. E. (2008). *Contemporary implant dentistry* (3rd ed.). St. Louis, MO: Mosby Elsevier.
- Moy, P. K., Medina, D., Shetty, V., & Aghaloo, T. L. (2005). Dental implant failure rates and associated risk factors. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 20(4), 569–577.
- National Institutes of Health Consensus Development Panel. (2001). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 285(6), 785–795.
- Pommer, G. (1885). Zur Kenntnis der Osteoporose. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie*, 100, 1–45.
- Rachner, T. D., Khosla, S., & Hofbauer, L. C. (2011). Osteoporosis: Now and the future. *The Lancet*, 377(9773), 1276–1287.
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., et al. (2022). Medication-related osteonecrosis of the jaw—2022 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(5), 920–943.
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., et al. (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.
- Santos, P. S., Oliveira, M. T., Carvalho, R., et al. (2026). Dental implants in patients receiving denosumab therapy: A multicenter prospective analysis. *Clinical Oral Investigations*, 30(2), 215–224.
- Seeman, E., & Delmas, P. D. (2006). Bone quality—The material and structural basis of bone strength and fragility. *New England Journal of Medicine*, 354(21), 2250–2261.
- Singin, A., Yılmaz, B., Kara, M., et al. (2024). Secondary osteoporosis in chronic systemic diseases: Clinical evaluation and management. *Endocrine Practice*, 30(5), 450–462.
- Taguchi, A. (2020). Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs. *Oral Diseases*, 26(1), 1–8.
- Turner, C. H. (2002). Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporosis International*, 13(2), 97–104.
- Türkiye Klinikleri Geriatri. (2025). Osteoporoz epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Geriatrics*, 11(1), 1–15.
- World Health Organization. (2004). WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Geneva, Switzerland: Author.



BÖLÜM 22

Oroantral İlişki ve Oroantral Fistül

Fariz Selimli Salimov¹ & Ahmet Can Haskan² & Çağdaş Arslan³

1.Giriş

Ağız boşluğu ile maksiller sinüs arasında meydana gelen ve epitelize bir tünel ile karakterize olan patolojik bağlantılar, oroantral fistül (OAF) olarak tanımlanmaktadır. Bu lezyonlar klinik yerleşimlerine göre; alveolo-sinüzal, palatal-sinüzal veya vestibulo-sinüzal şeklinde tasnif edilir (Borgonovo, Berardinelli, Favale ve Maiorana, 2012). OAF gelişimindeki en temel faktör, üst çene arka grup dişlerin (molar ve premolar) kök uçlarının sinüs tabanı ile olan yakın anatomik komşuluğudur. Bu nedenle, bölgedeki diş çekimleri etiolojide ilk sırada yer alırken; kist operasyonları, tümör rezeksiyonları ve travmatik yaralanmalar da fistül oluşumuna zemin hazırlayan diğer unsurlardır (Khande, Ghanghurde ve Karandikar, 2016).

Klinik pratikte, oroantral ilişki (OAI) ile gerçek bir fistül (OAF) ayrımının yapılması tedavi başarısı için kritiktir. Fistülü ayırt eden temel özellik, kanalın ağız veya sinüs mukozasından gelen bir epitel tabakasıyla örtülü olmasıdır. Söz konusu epitel dokusu cerrahi müdahale ile tamamen eksize edilmediği takdirde, bölgenin kendiliğinden iyileşme şansı bulunmamaktadır (Parvini ve ark., 2018). Kapatma işleminin temel amacı; gıda ve tükürük geçişini durdurarak bakteriyel kontaminasyonu engellemek, böylece kronik sinüzit ve iyileşme komplikasyonlarının önüne geçmektir. Epidemiyolojik veriler bu patolojinin erkeklerde daha sık izlendiğine işaret etmektedir. (Borgonovo ve ark., 2012).

Radyolojik incelemelerde sinüs tabanı bütünlüğünde kayıp, sinüs opasitesi ve bölgesel alveolar kemik yıkımları teşhisi doğrular (Borgonovo ve ark., 2012).

2.Etiyolojik Risk Faktörleri

Üst çene posterior dişlerin (premolar ve molar) kök uçlarının maksiller sinüs tabanına olan aşırı yakınlığı nedeniyle, bu dişlerin çekilmesi OAF vakalarının en yaygın nedenini oluşturur. Bunlara ek olarak, yetersiz cerrahi planlama neticesinde dental implant yuvası hazırlanırken yapılan osteotomi işlemleri de

¹ Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0000-0001-7760-2331

² Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0000-0002-5575-3785

³ Arş. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0009-0007-3543-5978

fistül oluşumuna sebebiyet verebilmektedir. (Borgonovo ve ark., 2012; Parvini ve ark., 2018).

Klinik olarak 1-2 mm genişliğindeki küçük açıklıklar, bölgede herhangi bir enfeksiyon odağı bulunmadığı takdirde kendiliğinden kapanma eğilimi gösterir. Ancak, defektin 5 mm'den geniş olduğu ve üç haftalık sürece rağmen iyileşme belirtisi göstermediği kronikleşmiş vakalarda ikincil cerrahi prosedürlerin uygulanması zorunluluk arz eder (Borgonovo ve ark., 2012; Parvini ve ark., 2018).

Oroantral fistül (OAF) terimi; iç yüzeyi epitel dokusuyla örtülü, bazen granülasyon dokusu veya sinüs membranı kaynaklı polipoid yapılarla tıkanabilen patolojik bir yolu tanımlar. Bu durum, çoğunlukla klinik işlemler sırasında meydana gelen iyatrojenik bir oroantral iletişimin sonucudur. OAF'nin ortaya çıkışında; çene kemiği iltihapları (osteomyelit), dental kaynaklı enfeksiyonlar, travmatik yaralanmalar veya radyoterapi uygulamaları rol oynayabildiği gibi, maksiller bölgedeki kistik ve tümoral oluşumların cerrahi olarak uzaklaştırılması da önemli bir etkidir (Khande ve ark., 2016).

3.Histolojik Yapı ve Sinüs Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Gelişmiş bir OAF kanalı; hem ağız mukozasından gelen çok katlı yassı epitel hem de maksiller antrumu döşeyen yalancı çok katlı silli prizmatik solunum epiteli ile benzerlik gösteren karma bir epitelyal örtü ile karakterizedir. Fistül varlığı, ağız içerisindeki gıda ve tükürük kontaminasyonuna bağlı olarak sinüs mukozasında inflamasyon riskini ciddi oranda artırdığından, bu açıklığın vakit kaybetmeden kapatılması esastır. Bu noktada en kritik değerlendirme sinüsün genel sağlık durumudur; zira fistülün boyutundan veya süresinden bağımsız olarak, her türlü oroantral bağlantı sinüs enfeksiyonuna (sinüzit) zemin hazırlayabilir (Khande ve ark., 2016).

4.Tedavi Protokolü

Perforasyonun genişliği, epitelizasyon derecesi ve enfeksiyonun varlığına göre kişiselleştirilmelidir. Epitel dokusu barındırmayan ve 3 mm'den daha küçük olan açıklıklar, enfeksiyon kontrolü sağlandığı takdirde konservatif yöntemlerle iyileşebilir. Ancak aktif sinüs enfeksiyonu varlığında, cerrahi onarımdan önce medikal tedavi ile drenajın optimize edilmesi şarttır. Açıklık genişliğinin 5 mm'yi geçtiği vakalarda ise doku bütünlüğünü sağlamak için rotasyonel flepler veya kaydırma operasyonları gibi ileri cerrahi prosedürlerin uygulanması zorunluluk arz etmektedir (Parvini ve ark., 2018).

4.1 Oroantral ilişkiler için klinik yaklaşım

Sinüs enfeksiyonunun bulunmadığı durumlarda, 5 mm'den küçük olan OAI vakaları, iyileşme sürecinde oluşan primer kan pıhtısı aracılığıyla kendiliğinden kapanabilir. Küçük çaplı bir OAI'nin bu doğal kapanma süreci; okside selüloz

veya fibrin süngerler gibi hemostatik (kanamayı durdurucu) materyallerin kullanımıyla klinik olarak desteklenebilir. Buna ek olarak, iyileşme döneminde hastanın sinüs içi basıncı artırabilecek her türlü manevradan (sert sümürme, hapşırma tutma vb.) kaçınması konusunda bilgilendirilmesi kritik bir öneme sahiptir (Oliva ve ark. 2024).

4.2.Geniş oai ve oaf cerrahi onarımı

Oroantral ilişki (OAI) veya fistüllerin (OAF) cerrahi tedavisinde geleneksel yaklaşım, rotasyonel veya kaydırma fleplerinin oluşturulmasıdır (Khande ve ark., 2016).

4.2.1.Bukkal flep:

Oroantral defektlerin cerrahi onarımı, tarihsel süreçte farklı flep tasarımlarının geliştirilmesiyle evrilmiştir. Bu konudaki ilk önemli tanımlamalardan biri 1930 yılında Axhausen tarafından yapılmış; yazar, defektin kapatılmasında m. buccinator'dan ince bir lif tabakası içeren bukkal flep kullanımını önermiştir. Literatürde "Berger Tekniği" olarak standardize edilen bukkal kaydırma flebi (buccal sliding flap) ise, günümüzde halen popülerliğini koruyan bir yöntemdir. Bu teknik, özellikle alveolar kretin lateralinde veya ortasında konumlanan, 1 cm'den küçük (küçük-orta ölçekli) fistüllerin tedavisinde primer seçeneklerden biridir (Khande ve ark., 2016)..

Alternatif bir yaklaşım olarak Krompotie ve Bagatin, rotasyonel bir gingivovestibüler flep aracılığıyla oroantral ilişkilerin anında kapatılabileceğini bildirmiştir. Bu modifiye tekniğin en temel avantajı, konvansiyonel vestibüler fleplerin en büyük komplikasyonu olan vestibüler sulkus sığılaşmasının önüne geçmesidir.

Prosedür; fistül kenarlarındaki epitelyal dokunun eksizyonu ile başlar ve ardından flebe mobilite kazandırmak için iki adet dikey serbestleştirici insizyon yapılır. Gerekliğinde, palatal bölgedeki mukozal epitelyumun bir kısmı uzaklaştırılarak alıcı yatak hazırlanır. Üçgensel formda hazırlanan bu tam kalınlıklı flep, defekt üzerine matres sütürler yardımıyla gerilimsiz bir şekilde adapte edilir.

Bukkal flep uygulamaları, özellikle aşırı rezorbe kret yapısına sahip ve fistülün mezial yerleşimli olduğu vakalarda teknik kolaylık sağlar. Ancak, bu yöntemin beraberinde getirdiği vestibül derinliği kaybı, total veya parsiyel protez planlanan hastalarda ikincil bir vestibuloplasti cerrahisini zorunlu kılacak ciddi bir dezavantajdır (Khande ve ark., 2016).



Ağızla ilişkili sinüs yolu (Borgonovo ve ark., 2012).



Bukkal flebi açma (Borgonovo ve ark., 2012).



Flep defekt üzerine gerilimsiz bir şekilde adapte edilmiş ve ilişkinin kapatılmasının ardından cerrahi saha sütüre edilerek operasyon sonlandırılmıştır. (Borgonovo ve ark., 2012).

4.2.2. Palatal Rotasyonel Flep (Damak Flebi) Tekniği

Oroantral fistüllerin tam kalınlıklı palatal fleplerle onarımı, literatürde ilk olarak Ashley (1939) tarafından önerilmiştir. Sert damağın keratinize ve dayanıklı mukozal yapısı, bu yöntemin en temel avantajını oluşturmaktadır. Ehrl (1980), bu cerrahi tekniğın 1 cm çapına ulaşan geniş defektlerde dahi güvenle uygulanabileceğini göstermiştir. Yamazaki ve arkadaşları ise, donör bölgedeki açık kemik yüzeyini stabilize etmek amacıyla bağ dokusu adasına mukozal bir komponent ekleyerek tekniği modifiye etmişlerdir. Bu geliştirme, hem kemik dokusunun korunmasını sağlamakta hem de flebe alıcı bölgede yüksek mobilite kazandırmaktadır. Ayrıca, iyileşme sürecinin hızlı tamamlanması hastaların kısa sürede protez kullanımına dönmesine olanak tanır.

Prosedür; Teknik, fistül marjinlerindeki epitelin debridmanı ile başlar. Ardından, beslenmesini *arteria palatina major*'dan alan, posterior tabanlı ve saplı bir flep hazırlanır. Tam kalınlıklı palatal flebin tabanı, arterin *foramen palatinum majus*'tan çıkış noktasını içine alacak genişlikte tasarlanmalıdır. Flebin anterior boyutu, kemik defektini tamamen örtecek ve vestibüler bölgede herhangi bir gerilim (tension) yaratmadan sütüre edilebilecek uzunlukta olmalıdır (Borgonovo ve ark., 2012).

Palatal flepler, vasküler rotasyon kapasitesi nedeniyle öncelikle premolar bölge yerleşimli fistüllerde tercih edilmektedir. Molar bölgedeki vakalarda, flebin defekt üzerine döndürülmesi sırasında arterde bükülme (kinking) ve buna

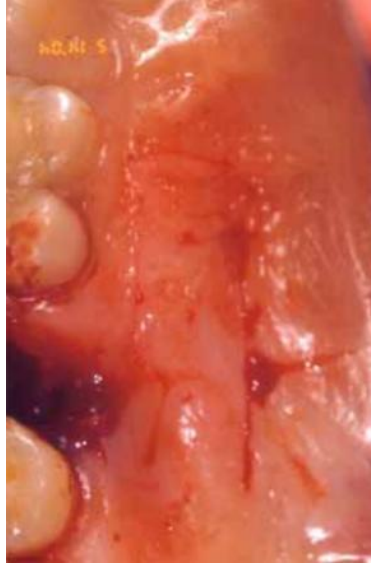
bağlı iskemi gelişme riski yüksektir; bu durum flep nekrozuyla sonuçlanabilir (Borgonovo ve ark., 2012).

Avantajlar ve Komplikasyonlar:

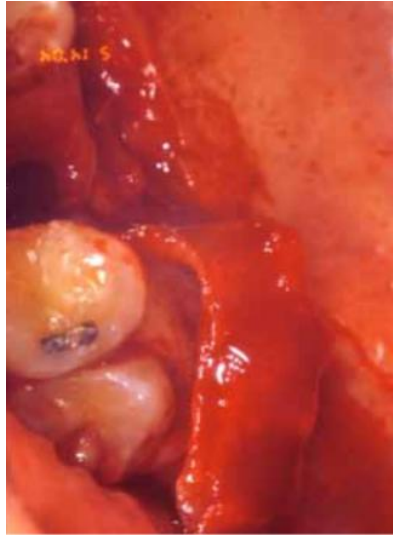
- *Avantajlar: Üstün doku kalitesi, yeterli kalınlık ve güçlü kan desteği.*
- *Dezavantajlar: Donör sahada kemiğin açığa çıkması, postoperatif ağrı ve sekonder epitelyalizasyon nedeniyle oluşan yüzey düzensizlikleri.*
- *En Önemli Risk: Aşırı rotasyona bağlı gelişen vasküler tıkanıklık ve flep nekrozudur (Borgonovo ve ark., 2012)*



Operasyon öncesi görüntü (Borgonovo ve ark., 2012).



Palatal flep insizyonu (Borgonovo ve ark., 2012).



Flebin kaldırılması (Borgonovo ve ark., 2012)



İlişkinin kapatulmasını takiben sahanın suture edilmesiyle sonlandırılmış; postoperatif dönemde palatal doku iyileşmesi (Borgonovo ve ark., 2012).

4.2.3. Bukkal yağ pedi(bichat) tekniği

Bukkal Fat Ped (BFP) anatomisi, literatürde ilk kez Stajcic tarafından detaylandırılmış, cerrahi kullanım protokolleri ise Rapidis ve Tideman tarafından standardize edilmiştir. Uzun yıllar boyunca pterygo-maksiller boşluğa yönelik travma riski endişesiyle mesafeli yaklaşılan bu teknik, Egyedi'nin BFP'nin oroantral (OAI), oronazal iletişim ve maksiller cerrahi defektlerin onarımındaki etkinliğini kanıtlamasıyla modern cerrahinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Hao ise bu pedin sadece pediküllü değil, serbest flep olarak da oral defektlerde kullanılabileceğini göstermiştir (Borgonovo ve ark., 2012).

Yaygın olarak Bichat Pedi (Boule de Bichat) olarak adlandırılan bu yapı; posterior maksilla derinliğinde, m. buccinator'un superior lifleri komşuluğunda konumlanan, ince bir kapsül içi lobüler doku kütesidir. BFP'nin(Bichat fat ped) fizyolojik fonksiyonları; yeni doğanlarda emme sırasında oluşan negatif basıncı dengelemek, çiğneme kaslarını kemik yapılardan ve birbirinden ayırarak intermusküler mobilitayı artırmak ve nörovasküler paketleri korumaktır. Pedin cerrahi açıdan en karakteristik özelliği, histopatolojik olarak da doğrulandığı üzere, açıkta bırakılan yağ dokusunun üzerinde gelişen hızlı epitelyalizasyon kapasitesidir (Borgonovo ve ark., 2012).

Uygulama protokülü şu şekilde; BFP'ye erişim için zigomatik çıkıntı (zygomatic buttress) hattında posterior mukozal bir insizyonu takiben, periost ve fasyal kılıfın diseksiyonu gerçekleştirilir. İnce uçlu kavisli penslerle yapılan atravmatik diseksiyon sayesinde karakteristik sarı renkli yağ dokusu açığa çıkarılır. OAF vakalarında, anatomik yakınlığı ve minimal manipülasyonla

mobilize edilebilmesi nedeniyle genellikle pediküllü BFP tercih edilir. Bu ped, defekt bölgesinde yüksek vaskülarizasyon ve düşük başarısızlık oranı ile güvenli bir bariyer oluşturur (Borgonovo ve ark., 2012).

Avantajlar ve Klinik Kısıtlamalar

- *Avantajlar: Kolay iyileşmesi, yüksek epitelizasyon hızı ve cerrahi başarısının yüksek olmasıdır.*
- *Dezavantajlar: Postoperatif dönemde vestibül derinliğinde (vestibüler sulkus) meydana gelen hafif daralma ve nadir görülen nüks vakalarında ikinci bir cerrahi müdahale gereksinimidir (Borgonovo ve ark., 2012).*



Operasyon öncesi görüntü (Borgonovo ve ark., 2012).



Diş çekildikten sonraki görüntüsü (Borgonovo ve ark., 2012).



Bukkal yağ pedinin açığa çıkarılması (Borgonovo ve ark., 2012).



Bukkal yağ tabakasının üstüne bukkal flebin sütürasyonu (Borgonovo ve ark., 2012).



İyileştikten 1 ay sonraki görüntüsü (Borgonovo ve ark., 2012).

5.Sonuç ve Özet

Uzun süren tüm oroantral ilişkilerin olası komplikasyonları önlemek amacıyla cerrahi olarak kapatılması gerekmektedir. Cerrahi yaklaşım belirlenirken; defektin lokalizasyonu, boyutu, komşu dişlerle ilişkisi, alveolar kret yüksekliği, defektin süresi, sinüs enflamasyonu ve hastanın genel sağlık durumu gibi çoklu parametreler titizlikle değerlendirilmelidir. Başarılı bir cerrahi sonuç için mevcut sinüs patolojilerinin eliminasyonu ön koşuldur. Akut defektlerin erken dönem onarımları %95 gibi yüksek bir başarı oranına sahipken, geç dönem müdahalelerde bu oranın %67'ye gerilediği bildirilmektedir (Borgonovo ve ark., 2012).

Kronik oroantral ilişkilerin, maksiller sinüse fungal penetrasyon için bir giriş yolu oluşturabilir. Bu gibi durumlarda, serum fizyolojik ve topikal antifungal solüsyonlarla yapılan irrigasyonlara ek olarak sistemik antifungal tedavi de protokolün bir parçası olmalıdır. Uygulanan teknikten bağımsız olarak iki temel kurala uyulmalıdır:

- 1. Sinüs Drenajı: Herhangi bir sinüs enfeksiyonu varlığında, uygun drenaj sağlanmalıdır. Bu süreç, antero-lateral duvarın açılması ve enfekte mukozanın debridmanını içeren Caldwell-Luc prosedürünü veya endoskopik sinüs cerrahisini kapsayabilir. Cerrahiyi takiben antibiyotik desteği ve nazal önlemler (sümkürmeme, hapşürmama) hayati önem taşır.*

2. *Gerilimsiz Kapatma: Geniş tabanlı, iyi vaskülarize edilmiş bir yumuşak doku flebi, sağlam kemik desteği üzerine gerilimsiz bir şekilde suture edilmelidir.*

Oroantral fistüllerin onarımında lokal veya serbest yumuşak doku flepleri, greftler veya alloplastik materyallerle birlikte kullanılabilir. Bu derleme kapsamında incelenen üç temel operatif teknik olan bukkal flep, palatal flep ve Bukkal Fat Pad (BFP / Bichat Pedi) yöntemlerinin her birinin kendine has avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.

- *Bukkal Flep: Küçük ve mesial yerleşimli fistüller için önerilmektedir; ancak vestibül derinliğinin korunması adına ikincil cerrahiler gerektirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.*
- *Palatal Flep: Özellikle premolar bölgedeki defektlerde etkili bir seçenektir. Flebin uzunluk/genişlik oranı optimal düzeyde tutulduğunda, ağız ve çene cerrahları için tanıdık ve basit bir çözüm sunar.*
- *Bukkal Fat Pad (BFP / Bichat Pedi): Fiziksel ve biyolojik avantajları nedeniyle son yıllarda posterior bölgedeki büyük oroantral fistüllerin kapatılmasında ve post-eksizyonel rekonstrüksiyonlarda öncelikli tercih haline gelmiştir. Ancak en iyi klinik sonuçlar için BFP'nin anatomik boyut sınırları dikkate alınmalıdır (Borgonovo ve ark., 2012).*

KAYNAKÇA

- Borgonovo, A. E., Berardinelli, F. V., Favale, M., & Maiorana, C. (2012). Surgical options in oroantral fistula treatment: A review. *Open Journal of Stomatology*, 2(2), 94-98. doi:10.4236/ojst.2012.22017
- Khande, K., Ghanghurde, P., & Karandikar, S. (2016). Oroantral communication and fistula - A review of etiology, diagnosis and management. *Journal of Medical and Dental Science Research*, 3(1), 1-6.
- Parvini, P., Obreja, K., Sader, R., Becker, K., Schwarz, F., & Salti, L. (2018). Management of oroantral communications and fistulas: An updated strategy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(1), 10-23. doi:10.1016/j.joms.2017.07.164
- Oliva, S., Lorusso, F., Scarano, A., D'Amario, M., & Murmura, G. (2024). The Treatment and Management of Oroantral Communications and Fistulas: A Systematic Review and Network Metanalysis. *Diagnostics*, 14(3), 320.
- Ashley, F. L. (1939). A method of closing antra-oral fistulae. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 48(3), 632-640. (Tarihsel referans)
- Ehrl, P. A. (1980). Oroantral communication: Epicritical study of 175 patients, with special consideration of secondary operative closure. *International Journal of Oral Surgery*, 9(5), 351-358.
- Yamazaki, Y., et al. (1985). The split-thickness palatal mucosal flap. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(11), 861-865.
- Rapidis, A. D., Alexandridis, C., Eleftheriadis, E., & Angelopoulos, A. P. (2000). The use of the buccal fat pad for reconstruction of oral defects: Review of the literature and report of 15 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(2), 158-163.
- Scattarella, A., Ballini, A., Grassi, F. R., Carbonara, A., Ciccone, G., Tatullo, M., & Nardi, G. (2010). Treatment of oroantral fistula with autologous bone graft and autologous platelet-rich fibrin. *Journal of Craniofacial Surgery*, 21(6), 1823-1826.
- Stajcic, Z. (1992). The buccal fat pad in the closure of oro-antral communications: A study of 56 cases. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 20(4), 193-197.
- Tideman, H., Bosanquet, A., & Scott, J. (1986). Anatomy and technique of utilization of the buccal fat pad. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 15(2), 143-151.
- Zhong, L. P., Chen, G. F., Fan, X. D., & Ping, F. Y. (2012). Immediate reconstruction of oral defects with the buccal fat pad. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(5), 1210-1215.

Egyedi, P. (1977). Utilization of the buccal fat pad for closure of oro-antral and oro-nasal communications. *Journal of Maxillofacial Surgery*, 5, 241-244.



BÖLÜM 23

Diş Hekimliğinde Lokal Anestezikler ve Komplikasyonları

*Fariz Selimli Salimov¹ & Meryem Taş Reyhanioglu²
& Kübra Nazlı Taşkur³*

Ortalama bir diş hekimi, yılda 1.500'ün üzerinde dental lokal anestezik kartuşu uygulamaktadır [1]. Bu denli yaygın kullanılan bir farmakolojik ajan söz konusu olduğunda, uygulayıcının yalnızca ilacın organizma üzerindeki etkilerini değil, aynı zamanda organizmanın ilaç üzerindeki etkilerini de ayrıntılı biçimde bilmesi gerekmektedir.

Farmakoloji

Kimyasal yapı

Modern lokal anestezikler genellikle kimyasal yapıları temel alınarak sınıflandırılmakta olup, bu sınıflamada molekülün ortak bileşenleri arasındaki bağ tipi belirleyici rol oynamaktadır. Özellikle ester ve amid bağları arasındaki farklılık, lokal anesteziklerin temel ayırım noktasını oluşturur.

Diş hekimliğinde yaygın olarak tercih edilen lokal anesteziklerin büyük çoğunluğu amid grubu içerisinde yer almaktadır (örneğin lidokain, mepivakain, bupivakain ve prilokain). Bununla birlikte, yapısal olarak amid özellik gösterirken ek olarak ester bağı da içeren ajanlar da bulunmaktadır (örneğin artikain). Her iki grup da sinir iletimini engelleme açısından benzer etki mekanizmasına sahip olmakla birlikte, metabolizma süreçleri bakımından bazı farklılıklar göstermektedir.

Diş hekimliği pratiğinde ester tip lokal anesteziklerin infiltrasyon veya blok anestezisi amacıyla kullanımı oldukça sınırlıdır. Buna karşın, bu grup ajanlar özellikle enjeksiyon öncesinde mukozal yüzeyin yüzeysel anestezisi amacıyla daha sık tercih edilmekte; böylece iğne girişine bağlı rahatsızlık hissinin azaltılması hedeflenmektedir.

¹ Doç. 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, Diş ve Çene Cerrahisi, 0009-0008-8069-3025

³ Arş. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0009-0005-3472-0406

Etki Mekanizması

Lokal anesteziklerin tamamı benzer bir etki mekanizmasına sahiptir. Bu ajanlar, sinir hücrelerinin membranında bulunan voltaj kapılı sodyum kanallarına bağlanarak hücre içine sodyum iyonu girişini engeller[2]. Sodyum girişinin bloke edilmesi, hücre membranında depolarizasyonun oluşmasını önler ve böylece daha önce iletilmekte olan aksiyon potansiyelinin sinir boyunca yayılımı durdurulur.

Bu etki, özellikle dentin dokusuna yönelik preparasyon işlemleri gibi ağrı oluşturabilecek uyarıların merkezi sinir sistemine iletilmesini engeller. Sonuç olarak, ağrılı olabilecek dental girişimler, hastanın konforu korunarak ve minimal rahatsızlıkla gerçekleştirilebilir.

Etkinin Başlangıcı

Lokal anestezinin etki başlangıç süresi temelde iki faktöre bağlıdır: ilacın lipid çözünürlüğü ve pKa değeri. Bir lokal anestezinin lipid çözünürlüğü arttıkça, sinir membranını geçme kapasitesi ve dolayısıyla etkinliği de artar. Bu nedenle yüksek lipid çözünürlüğüne sahip ajanlar genellikle daha güçlü etki gösterir[3].

Lokal anesteziklerin çözeltide stabil kalabilmesi için genellikle hidroklorür tuzu formunda hazırlanırlar. Bu formda moleküller suda çözünebilir durumdadır ve bu haliyle sinir hücre zarını kolayca geçemezler. Fizyolojik pH (yaklaşık 7,4) ortamına girdiklerinde ise moleküllerin bir kısmı lipid çözünür forma dönüşür. Sinir hücresine penetre edebilen ve etkiyi başlatan form bu lipid çözünür yapıdaki moleküllerdir.

Bu dönüşüm oranı, ilacın iyonizasyon sabiti olan pKa değeri ile belirlenir ve Henderson–Hasselbalch eşitliği ile açıklanır. pKa değeri ne kadar yüksekse, fizyolojik pH'ta lipid çözünür forma dönüşen molekül oranı o kadar azalır. Bu durum, etkinin başlamasını geciktirir. Enfeksiyon varlığında ise doku pH'ının düşmesi (yaklaşık 5,2 civarına inmesi) moleküllerin suda çözünebilir formda kalmasına neden olur ve bu da anestezi sağlanmasını zorlaştırır.

Örneğin, bupivakain yüksek lipid çözünürlüğüne sahip bir ajandır; bu nedenle daha düşük konsantrasyonlarda dahi sinir bloğu oluşturabilir. Buna karşılık lipid çözünürlüğü daha düşük olan mepivakain ile aynı etkiyi elde etmek için nispeten daha fazla ilaç gereksinimi doğabilir. Genel olarak değerlendirildiğinde, pKa değeri daha düşük olan lokal anesteziklerde fizyolojik koşullarda lipid çözünür forma geçen molekül oranı daha fazladır ve bu durum daha hızlı bir etki başlangıcı ile ilişkilidir.[2,3]

Etki Süresi

Bir lokal anesteziğin etki süresi temel olarak iki ana faktöre bağlıdır: ilacın proteinlere bağlanma oranı ve uygulama bölgesinden yeniden dağılım (redistribüsyon) hızı. Lokal anesteziğin plazma proteinlerine bağlanma eğilimi ilacın yapısal bir özelliğidir; proteinlere bağlanma oranı arttıkça, etki süresi de genellikle uzar[4].

Dental pulpa ve yumuşak dokulardaki anestezi süresi ise büyük ölçüde ilacın uygulama bölgesinden difüzyon hızına bağlıdır. Uygulanan bölgenin vaskülaritesi arttıkça, ilaç daha hızlı sistemik dolaşıma geçer ve hedef dokudan daha çabuk uzaklaşır. Bu durum, özellikle iyi kanlanan bölgelerde anestezinin daha kısa sürmesine neden olabilir.

Metabolizma ve Eliminasyon

Amid yapılı lokal anestezikler karaciğerde, hepatik mikrozomal enzimler aracılığıyla metabolize edilerek suda çözünebilir metabolitlere dönüştürülür ve ardından böbrekler yoluyla atılır[5].

Artikain ise yapısındaki ek ester bağı nedeniyle diğer amid grubu ajanlardan farklılık gösterir. Bu ilaç büyük oranda plazmadaki esteraz enzimleri tarafından metabolize edilir. Bu özelliği, artikainin sistemik dolaşımdaki yarılanma süresini ve biyotransformasyon sürecini diğer amid lokal anesteziklerden ayırmaktadır. [6,7]

Vazokonstriktörler

Bir lokal anesteziğin etki süresinin proteinlere bağlanma oranı ve dokulardan yeniden dağılım hızı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, anestezik kartuşlarının içeriği bazı ek maddelerle modifiye edilerek etki süresi uzatılabilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar vazokonstriktörlerdir. Özellikle epinefrin veya levonordefrin gibi maddeler solüsyona eklendiğinde, uygulama bölgesindeki damar yataklarında vazokonstriksiyon meydana gelir.

Vazokonstriksiyon sonucunda lokal anestezik maddenin sistemik dolaşıma geçişi yavaşlar; böylece ilaç hedef dokuda daha uzun süre kalır ve anestezinin etki süresi uzar. Aynı zamanda sistemik toksisite riski de bir ölçüde azalabilir, çünkü ilacın dolaşıma katılım hızı düşer[8].

Bununla birlikte, vazokonstriktör içeren lokal anesteziklerin kullanımı bazı hasta gruplarında dikkat gerektirir. Özellikle önceden hipertansiyonu bulunan ya da kardiyak irritabiliteye yatkın hastalarda bu maddeler kan basıncında artışa veya kardiyak ritim bozukluklarına yol açabilir. Bu nedenle söz konusu hastalarda doz ayarlaması ve dikkatli klinik değerlendirme önem taşımaktadır.

Lokal Anestezik Kartuş İçeriğindeki Ek Maddeler

Lokal anestezik kartuşları yalnızca etkin maddeyi içermez; bunun yanı sıra çözücü olarak distile su ve çoğu zaman bir vazokonstriktör de formülasyonda yer alır. Ayrıca bazı preparatlarda oksidan etkilere karşı koruyucu maddeler de bulunabilir.

Lokal anesteziklerin kendileri genellikle kimyasal açıdan stabil olup bozulmaya karşı dirençlidir. Buna karşı kartuş içerisinde bulunan vazokonstriktörler; moleküler oksijen, ışık, yüksek sıcaklık, ağır metaller ve pH artışı gibi faktörlere karşı daha hassastır[9]. Bu nedenle vazokonstriktörün etkinliğini korumak ve yıkım hızını azaltmak amacıyla metabisüfit gibi antioksidan maddeler formülasyona eklenir.

Geçmişte lokal anestezik kartuşlara metilparaben de ilave edilmekteydi. Metilparaben, çok dozlu flakonlarda kullanılan medikal lokal anestezik solüsyonlarda antifungal ve koruyucu amaçla yer alan bir bileşendi. Ancak diş hekimliğinde tek kullanımlık kartuş sistemine geçilmesiyle birlikte bu koruyucuya duyulan gereksinim ortadan kalkmıştır. Bunun anlaşılması üzerine, Kuzey Amerika’da dental kartuşlardaki metilparaben kullanımını kademeli olarak sonlandırılmış ve 1984 yılı itibarıyla tamamen formülasyondan çıkarılmıştır[10]. Bununla birlikte, günümüzde hâlen bazı ülkelerde metilparaben içeren lokal anestezik preparatların bulunabildiği bilinmektedir[11].

Sistemik Toksikite

Lokal anestezikler hedeflenen sınırlarda ve anatomik bölgelerde anestezi oluşturma kapasitesine sahip olmakla birlikte, Paracelsus’un “Dozu belirleyen zehirdir” ilkesinden muaf değildir. Başka bir ifadeyle, yüksek dozlarda uygulandıklarında toksik etki gösterebilirler. Dolaşımdaki lokal anestezik düzeyi belirli bir eşiğin üzerine çıktığında, özellikle nörolojik ve kardiyak sistemleri etkileyen ciddi ve istenmeyen sonuçlar ortaya çıkabilir.

Merkezi sinir sisteminde ilk olarak genellikle inhibitör nöronlar etkilenir. Bu nöronların baskılanması, klinikte uyarıcı (eksitatör) belirtiler şeklinde kendini gösterebilir. Görme ve duyuusal bozukluklar, ajitasyon, konvülsiyonlar ve kas toksisitesi bu erken dönem bulgular arasında yer alır[12]. Plazma ilaç konsantrasyonu artmaya devam ettiğinde ise tablo tersine döner ve santral sinir sistemi depresyonu gelişir. Bilinç düzeyinde azalma, koma ve solunum depresyonu hatta solunum durması görülebilir.

Nörolojik belirtileri takiben, artan plazma düzeyleri kardiyak iletim sistemi üzerinde de etkili olabilir. Lokal anestezikler bu kez kalpteki sodyum kanallarını bloke ederek kardiyak impuls iletimini bozar. Bunun sonucunda taşiaritmilerden bradiaritmilere kadar farklı ritim bozuklukları gelişebilir. İleri düzey toksisite durumunda miyokardiyal kontraktilite baskılanabilir ve kardiyak arrest meydana gelebilir[13].

Sistemik lokal anestezi toksisitesinin önlenmesinde en önemli yaklaşım; hastanın vücut ağırlığının bilinmesi, kullanılacak ajanın kilogram başına önerilen maksimum dozunun dikkate alınması ve doz hesaplamasının titizlikle yapılmasıdır. Böylece hücre membran fonksiyonlarını bozabilecek düzeyde sistemik ilaç konsantrasyonlarına ulaşılması engellenebilir. Maksimum doz hesaplanırken hastanın kilosu, ilgili lokal anestezi için önerilen mg/kg değeri ile çarpılır.

Klinisyenlerin tüm dikkat ve özenine rağmen ilaç uygulama hataları zaman zaman meydana gelebilmektedir. Hastaya önerilen maksimum dozun üzerinde lokal anestezi uygulanması ya da ilacın yanlışlıkla intravasküler yolla verilmesi durumunda sistemik toksisite gelişebilir[14]. Ayrıca, bilinen herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan bireylerde dahi anormal toksik reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanında, tanı konmamış veya fark edilmemiş bir tıbbi durumun varlığı, hastayı lokal anesteziye karşı sistemik toksisiteye daha yatkın hâle getirebilir[15]

Alerji

Amid tipi lokal anesteziye karşı gerçek ve belgelenmiş alerjik reaksiyonlar son derece nadir görülmektedir[16]. Literatürde alerji insidansının %0,1 ile %1 arasında değiştiği bildirilmiş olsa da[17], daha güncel veriler özellikle lidokaine karşı gelişen alerjik reaksiyonlarda artış olabileceğine işaret etmektedir[18].

Lokal anesteziye karşı alerji şüphesi oluştuğunda, ortaya çıkan semptomların gerçek bir anafilaktik reaksiyon olup olmadığının belirlenmesi için ayrıntılı ve dikkatli bir değerlendirme gereklidir. Bu durumda hastanın bir alerji veya immünoloji uzmanına yönlendirilmesi uygun olacaktır. Uzman değerlendirmesi ile hem gerçek bir alerjinin varlığı araştırılır hem de reaksiyona yol açan kartuş içeriğindeki spesifik bileşen belirlenebilir.

Günümüzde, uzman tarafından uygulanan intradermal testler ve gerektiğinde yapılan kontrollü provokasyon testlerinin, lokal anestezi alerjisini dışlamada veya doğrulamada güvenilir bir öngörü değeri sunduğu kabul edilmektedir. Bu yaklaşım, gereksiz ilaç kısıtlamalarının önlenmesi ve hastaya güvenli alternatiflerin belirlenmesi açısından klinik önem taşımaktadır[18]

Diş hekimleri, özellikle ester tipi topikal anesteziğin uygulanmasının ardından alerjik reaksiyon veya anafilaksi belirtilerine karşı dikkatli olmalıdır. Bu tür preparatlar, sistemik lokal anesteziye kıyasla daha yüzeysel uygulanmakla birlikte, nadiren de olsa hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilir. Kaşıntı, ürtiker, yüzde veya dudaklarda şişlik, solunum güçlüğü, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve taşikardi gibi bulgular anafilaksinin erken belirtileri arasında yer alabilir. Bu nedenle uygulama sonrası hasta dikkatle izlenmeli ve olası bir acil duruma karşı gerekli müdahale ekipmanı hazır bulundurulmalıdır[19].

Sedasyon altındaki bir hastada alerjik reaksiyona ait bazı klinik belirtiler baskılanmış olabilir. Bu nedenle tipik deri bulguları veya subjektif yakınmalar gözlenmeyebilir; bunun yerine tablo doğrudan kardiyovasküler kollaps (belirgin hipotansiyon ya da asistoli) veya solunumsal yetmezlik (hipoksi, dispne, takipne, öksürük, bronkospazm) şeklinde ortaya çıkabilir. Bu durum, erken tanıyı güçleştirebileceğinden özellikle dikkat gerektirir[20].

Anafilaksinin yönetimi çok yönlü ve hızlı bir müdahaleyi gerektirir. Temel yaklaşım basamakları şunlardır:

- Ayaktan hizmet verilen bir ortamda bulunuluyorsa, hastanın ileri düzey bir sağlık merkezine güvenli şekilde nakli ve monitörizasyonu için acil sağlık hizmetlerinin derhal aktive edilmesi
- Reaksiyona neden olduğu düşünülen ajanın uygulamasının derhal sonlandırılması veya ortamdaki uzaklaştırılması
- Havayolu açıklığının sağlanması (gerektiğinde entübasyon düşünülmesi) ve %100 oksijen verilmesi
- Epinefrin uygulanması: Vücut ağırlığı 30 kg'ın üzerinde olan hastalarda 0,3 mg; 30 kg'a kadar olan hastalarda 0,15 mg dozunda, tercihen uyluğun anterolateral bölgesine intramüsküler enjeksiyon şeklinde başlangıç dozu uygulanması

Bu müdahalelerin hızlı ve sistematik biçimde gerçekleştirilmesi, anafilaktik reaksiyonun mortalite ve morbiditesini azaltmada kritik öneme sahiptir.

Psikojenik Reaksiyonlar

Presenkop ve senkop (vazovagal reaksiyonlar), dış hekimliği kliniklerinde en sık karşılaşılan tıbbi acil durumlardan biridir. Özellikle lokal anestezi uygulaması ya da genel olarak dental işlemlere yönelik kaygı ve korku, hastalarda belirgin fizyolojik yanıtların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Bu tür psikojenik reaksiyonlar klinikte; kalp atım hızında ve kan basıncında değişiklikler, solukluk, mide bulantısı, kusma ve nefes darlığı gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Genellikle ani gelişir ve çoğu zaman hastanın yoğun anksiyetesiyle ilişkilidir. Bu nedenle dental uygulamalar öncesinde hastanın psikolojik durumunun değerlendirilmesi ve uygun iletişim stratejilerinin kullanılması, bu tür reaksiyonların önlenmesinde önemli rol oynar[21]

Dudak/Yanak/Dil Isırmaya Bağlı Travma

Dental girişim sonrası uygulanan lokal anestezinin etkisi yalnızca hedef diş dokusuyla sınırlı kalmaz; çoğu zaman çevre yumuşak dokularda da uyuşukluk meydana gelir. Bu duyusal kayıp, anestezi etkisi devam ettiği sürece hastanın ilgili bölgede ağrı veya basınç hissini algılayamamasına yol açar.

Duyusal geri bildirim olmaması özellikle çocuk hastalarda daha belirgin olmakla birlikte, her yaş grubunda dudak, yanak ya da dilin istemsiz olarak ısırılmasına ve buna bağlı travmatik lezyonların gelişmesine neden olabilir. Bu tür yaralanmalar genellikle işlem sonrasında fark edilir ve ödem, ülserasyon veya ağrı ile seyredebilir.

Bu komplikasyonun önlenmesi için hastaya anestezi etkisi geçene kadar uyuşuk bölgeyi çiğnememesi, ısırması ve sıcak yiyecek–içecek tüketiminden kaçınması gerektiği açık bir şekilde anlatılmalıdır. Özellikle pediatrik hastalarda ebeveynlerin bilgilendirilmesi büyük önem taşır[22].

Trismus

Trismus, mandibulanın hareket açıklığında azalma ile karakterize bir durumdur ve dental enjeksiyon sonrasında gelişebilir. Çoğu zaman iğnenin çiğneme kaslarından birinin içinden geçmesi sonucu kas spazmı oluşması temel nedendir[23]. Bunun yanı sıra enjeksiyon bölgesinde gelişen hematoma da dokular arası hareketi kısıtlayarak ağız açmada güçlüğü yol açabilir.

Akut dönemde tedavinin temelini analjezik kullanımı ve yumuşak diyet oluşturur. Çoğu olguda durum zamanla kendiliğinden düzelir. Ancak hareket kısıtlılığı devam ederse, kademeli olarak çene egzersizlerine başlanması ve gerekirse fizyoterapi uygulanması önerilir. Erken dönemde uygun yaklaşım, fonksiyon kaybının kalıcı hâle gelmesini önlemede önem taşımaktadır.

İntravasküler Enjeksiyonlar

Lokal anestezi uygulaması sırasında, anestezik maddeyi içeren şırınga ve iğne hedeflenen anatomik bölgeye yönlendirilir. Yeni iğneler, oral mukozayı daha az travma ile geçebilmesi için keskin bir bevel (eğimli uç) yapısına sahiptir. Bu özellik, mukozal penetrasyon sırasında hastanın hissettiği başlangıç rahatsızlığını azaltmak açısından avantaj sağlar.

Ancak iğnenin keskinliği ve bağ dokusu içindeki ilerleyiş kolaylığı, çevrede bulunan damar yapılarının da istemeden delinmesine yol açabilir. Bu durum, ilacın kısmen veya tamamen intravasküler olarak verilmesine neden olabilir ve sistemik etkilerin daha hızlı ve belirgin ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir. Bu nedenle aspirasyon yapılması ve enjeksiyonun yavaş uygulanması, intravasküler enjeksiyon riskini azaltmada temel güvenlik önlemleri arasında yer alır.[24]

Hematoma

Lokal anestezi uygulaması sırasında iğne bağ dokusu içinden ilerlerken çevredeki damar yapılarından birinin delinmesi nadir değildir. Damar endotelinin bu şekilde hasar görmesi sonucunda kan, damar dışına sızarak çevre dokularda birikebilir. Bu durum hematoma oluşumuna yol açar.

Gelişen hematoma, kanın potansiyel boşluklara yayılması ve burada birikmesi nedeniyle yüz bölgesinde şişlik, hassasiyet ve ağrıya neden olabilir. Kan birikiminin oluşturduğu basınç artışı, özellikle çiğneme kaslarının etkilendiği bölgelerde, ağız açmada kısıtlılık (trismus) ile de sonuçlanabilir. Klinik olarak genellikle işlemden kısa süre sonra fark edilir ve çoğu vakada konservatif yaklaşımla geriler[25]

Hematoma gelişiminden şüphelenildiğinde, delinmiş damar yapısından kaynaklanan kanamanın kontrol altına alınabilmesi için ilgili bölgeye derhal basınç uygulanmalıdır. Bu basınç, hemostazın sağlanmasına yardımcı olurken aynı zamanda kanın çevre dokulara yayılımını (ekstravazasyon) azaltmayı amaçlar.

Hasta, kanamanın durduğundan ve durumun stabil olduğundan emin olunmadan klinikten gönderilmemelidir. Gerekli görülürse hastaya soğuk uygulama önerilmeli ve şişliğin artması, ağrının belirginleşmesi ya da fonksiyon kaybı gibi durumlarda yeniden başvurması gerektiği konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.

Oküler Komplikasyonlar

Alt alveoler sinir bloğu uygulamasını takiben gelişen çeşitli oküler komplikasyonlara ilişkin olgu bildirimleri elli yılı aşkın süredir literatürde yer almaktadır. Bu komplikasyonlar nadir görülmekle birlikte, ortaya çıktıklarında hem hasta hem de klinisyen açısından kaygı verici olabilir.

Klinik tabloda bir ya da birden fazla semptom birlikte görülebilir. Bildirilen bulgular arasında geçici görme kaybı (amaurozis), çift görme (diplopi), total oftalmopleji, pupilla dilatasyonu (midriyazis), göz kapağı düşüklüğü (ptozis) ve periorbital deride solukluk yer almaktadır. Bu belirtiler genellikle geçici olup, çoğu vakada spontan olarak düzelmeye eğilimindedir; ancak ayırıcı tanı ve uygun izlem açısından dikkatli değerlendirme gerektirir[26].

Cerrahi Olmayan Parestezi

Literatürde , herhangi bir cerrahi girişim uygulanmamış olmasına rağmen sinir bloğu sonrasında kalıcı parestezi gelişen son derece nadir vakalar bildirilmiştir.

Bu olgularda hastalar, uygulanan sinir bloğuyla ilişkili anatomik bölgede uzun süreli ya da kalıcı duyu değişiklikleri (uyuşukluk, karıncalanma, yanma hissi gibi) yaşamışlardır. Cerrahi travma söz konusu olmamasına rağmen ortaya çıkan bu durumun; iğne travması, intranöral enjeksiyon, hematoma basısı veya lokal

anestezik maddenin potansiyel nörotoksik etkisi gibi faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Her ne kadar insidansı oldukça düşük olsa da, bu tür komplikasyonlar hasta bilgilendirmesi ve aydınlatılmış onam süreci açısından önem taşımaktadır. Enjeksiyon tekniğine özen gösterilmesi, uygun iğne seçimi ve ilacın yavaş uygulanması riskin azaltılmasına katkı sağlayabilir[27].

Methemoglobinemi

Bazı lokal anesteziklere maruziyet — özellikle ester tipi ajanlar ve başlıca prilokain — hemoglobindeki demir atomunun kimyasal yapısında değişikliğe yol açabilir. Bu süreçte demir, ferroz (Fe^{2+}) formdan ferrik (Fe^{3+}) forma okside olur ve methemoglobin adı verilen yapı oluşur.

Ferrik formdaki hemoglobin oksijene yüksek afinite gösterir; ancak bu bağlanma geri dönüşümsüz niteliktedir ve oksijen dokulara yeterince bırakılmaz. Sonuç olarak dokuların oksijen kullanım kapasitesi azalır. Yeterli miktarda hemoglobin methemoglobine dönüştüğünde hastada hipoksi bulguları gelişebilir. Klinik olarak siyanoz, nefes darlığı ve halsizlik görülebilir.

Methemoglobinemi şüphesi durumunda, oksijen taşıma kapasitesi etkilenmiş olsa bile hastaya derhal destekleyici oksijen verilmelidir ve acil sağlık hizmetleriyle iletişime geçilmelidir. Bu tablonun özgül tedavisi intravenöz metilen mavisi uygulanmasıdır. Erken tanı ve hızlı müdahale, komplikasyonların önlenmesi açısından kritik önem taşır.

İğne Kırılması

İğne kırılması, modern dental iğnelerin kullanımıyla oldukça nadir görülen bir lokal anestezi komplikasyonudur. Kırılmanın en sık nedeni ani harekettir. Bu durum çoğunlukla hastanın ani baş veya çene hareketleri ile ilişkili olmakla birlikte, hekimin ani yön değiştirmesi, iğnenin enjeksiyon sırasında yönünün değiştirilmesi ya da hastanın ani yutkunması gibi faktörler de bildirilmiştir. Klinik olarak hastalarda ağrı, trismus, şişlik ve disfaji gibi semptomlar gelişebilir; ancak bazı olgular asemptomatik seyredebilir[28].

İğne kırılması en sık mandibular sinir blokları sırasında ve ince çaplı iğneler kullanıldığında görülmektedir. Bu nedenle mandibular blok uygulamalarında 27 gauge veya daha kalın (daha düşük gauge numaralı) iğnelerin tercih edilmesi önerilmektedir. Ayrıca uzun iğne kullanılmalı ve kırılma durumunda geri kazanımı mümkün kılmak için iğnenin en az 5 mm'lik kısmı mukozanın dışında bırakılmalıdır. Enjeksiyon sırasında mandibula sabit tutulmalı ve hastaya ani hareketlerden kaçınması gerektiği açıkça anlatılmalıdır. İğnenin zorla veya tekrarlayan şekilde önceden bükülmesinden kaçınılmalı, birden fazla enjeksiyon gerekiyorsa iğne değiştirilmelidir.

Kırılma meydana geldiğinde, kırık parça mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır. Mandibular blok sonrası kırık iğne fragmanları en sık pterigomandibular bölgede lokalize olmaktadır. Bununla birlikte, literatürde dış kulak yolu, yüzeysel postauriküler bölge ve kafa tabanına migrasyon vakaları da bildirilmiştir. Bu nedenle erken tanı, uygun görüntüleme yöntemleri ve gerektiğinde cerrahi müdahale büyük önem taşımaktadır[28].

Lokal Anestezik Uygulamalarına Bağlı Sistemik Komplikasyonların Önlenmesi

Lokal anestezik ilaçların uygulanması ve enjeksiyon teknikleri ile ilişkili sistemik komplikasyonların büyük bir kısmı uygun klinik yaklaşım ile önlenabilir niteliktedir. Riskin en aza indirilmesi amacıyla aşağıdaki temel prensiplere uyulması önerilmektedir:

1. Ayrıntılı tıbbi değerlendirme:

Herhangi bir lokal anestezik uygulamasından önce hastanın sistemik durumu kapsamlı biçimde değerlendirilmelidir. Tıbbi anamnez güncel olmalı ve risk faktörleri belirlenmelidir.

2. Anksiyete kontrolü:

Kaygı, korku veya yoğun stres belirtileri gösteren hastalar önceden tanımlanmalı; gerekli durumlarda davranışsal yaklaşımlar veya uygun destek yöntemleri ile bu durum kontrol altına alınmalıdır.

3. Uygun hasta pozisyonu:

Dental enjeksiyonlar tercihen hastanın supin veya semisupin pozisyonda olduğu durumda gerçekleştirilmelidir. Şiddetli kardiyorespiratuvar hastalık gibi özel bir gereklilik olmadıkça, lokal anestezi uygulaması sırasında hastanın tam dik pozisyonda olması önerilmez.

4. Topikal anestezik kullanımı:

İğne penetrasyonu öncesinde en az 1 dakika süreyle topikal anestezik uygulanarak mukozal rahatsızlık azaltılmalıdır.

5. Minimum etkili doz prensibi:

Başarılı ağrı kontrolü sağlayacak en düşük konsantrasyonda ve en az hacimde lokal anestezik tercih edilmelidir.

6. Tedaviye uygun ajan seçimi:

Seçilecek lokal anestezik solüsyonun etki süresi, planlanan dental işlemin süresi ile uyumlu olmalıdır.

7. Vazokonstriktör kullanımı:

Kısa süreli işlemler veya hastanın fiziksel durumu (örneğin ileri

kardiyovasküler hastalık, ASA sınıf IV) tarafından özel olarak kontrendike edilmedikçe, lokal anestezi solüsyonlara vazokonstriktör eklenmesi genellikle önerilmektedir.

8. Uygun iğne seçimi:

Kullanılan iğneler tek kullanımlık, keskin, yeterli sertlikte ve güvenilir aspirasyon yapabilen özellikte olmalı; ayrıca uygulanacak tekniğe uygun uzunlukta seçilmelidir.

9. Aspirasyon şırıngası kullanımı:

Tüm enjeksiyonlarda mutlaka aspirasyon yapmaya olanak sağlayan şırıngalar kullanılmalıdır.

10. Çift düzlem aspirasyon:

Enjeksiyon öncesinde en az iki farklı düzlemde aspirasyon yapılmalı ve intravasküler yerleşim riski azaltılmalıdır.

11. Yavaş enjeksiyon tekniği:

Örneğin 1,8 mL'lik bir kartuş uygulanacaksa, enjeksiyon en az 60 saniyeye yayılarak yavaş ve kontrollü biçimde gerçekleştirilmelidir.

12. Hasta monitörizasyonu:

Lokal anestezi uygulaması sırasında ve sonrasında hasta, olası advers reaksiyon belirti ve bulguları açısından dikkatle izlenmelidir.

Enjeksiyon sırasında başka işlemler yapılmamalı ve hasta hiçbir zaman gözetimsiz bırakılmamalıdır.[29]

Sonuç

Diş hekimliği pratiğinde etkin ağrı kontrolü, hasta konforu ve tedavi başarısının temel koşullarından biridir ve bu hedefe ancak başarılı bir lokal anestezi uygulaması ile ulaşılabilir. Kliniğe başvuran farklı yaş ve sistemik özelliklere sahip hasta gruplarında, bireysel gereksinimler dikkate alınarak en uygun lokal anestezi ajanının seçilmesi büyük önem taşımaktadır.

Doğru ajan seçimi yapabilmek için lokal anesteziklerin farmakolojik özellikleri ile solüsyona eklenen vazokonstriktörlerin etki mekanizmaları ve sistemik etkileri iyi bilinmelidir. Özellikle kardiyovasküler hastalık gibi sistemik duyarlılığı olan bireylerde vazokonstriktör dozlarının dikkatle ayarlanması gerekmektedir.

Ester grubu lokal anesteziklerin alerjik reaksiyon oluşturma potansiyelinin daha yüksek olması nedeniyle, Lidokain'in keşfinden sonra amid grubu lokal anestezikler günümüz diş hekimliği pratiğinde daha yaygın kullanım alanı bulmuştur. Bu gelişme, hem güvenlik hem de etkinlik açısından önemli bir ilerleme sağlamıştır.

KAYNAKÇA

1. Gaffen AS, Haas DA. Survey of local anesthetic use by Ontario dentists. *J Can Dent Assoc* 2009;75:649.
2. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of phar
3. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog* 2006;53:98–110.
4. French J, Sharp LM. Local anaesthetics. *Ann R Coll Surg Engl* 2012;94:76–80.
5. Weinberg L, Peake B, Tan C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: a review. *World J Anesthesiol* 2015;4:17–29.
6. Snoeck M. Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia. *Local Reg Anesth* 2012;5:23–33.
7. Cazaubon Y, Mauprivez C, Feliu C, et al. Population pharmacokinetics of articaine with 1:200,000 epinephrine during third molar surgery and simulation of high-dose regimens. *Eur J Pharm Sci* 2018;114:38–45.
8. Wahl MJ, Brown RS. Dentistry's wonder drugs: local anesthetics and vasoconstrictors. *Gen Dent* 2010;58:114–23 quiz 124-5.
9. Hondrum SO, Ezell JH. The relationship between pH and concentrations of antioxidants and vasoconstrictors in local anesthetic solutions. *Anesth Prog* 1996;43:85–91.
10. Malamed SF. Allergy and toxic reactions to local anesthetics. *Dent Today* 2003;22:114–6 118-21.
11. Silva GH, Bottoli CB, Groppo FC, et al. Methylparaben concentration in commercial Brazilian local anesthetics solutions. *J Appl Oral Sci* 2012;20:448.
12. El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth* 2018;11:35– 44.
13. Sekimoto K, Tobe M, Saito S. Local anesthetic toxicity: acute and chronic management. *Acute Med Surg* 2017;4:152–60.
14. Alsukhni RA, Ghoubari MS, Farfouti MT, et al. Status epilepticus following local anesthesia in a previously healthy adult. *BMC Res Notes* 2016;9:300.
15. Kaufenstein S, Kiehne N, Peigneur S, et al. Cardiac channelopathy causing sudden death as revealed by molecular autopsy. *Int J Legal Med* 2013;127:145–51.
16. Bina B, Hersh EV, Hilario M, et al. True allergy to amide local anesthetics: a review and case presentation. *Anesth Prog* 2018;65:119–23.

17. Fisher MM, Bowey CJ. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care* 1997;25:611–4.
18. To D, Kossintseva I, de Gannes G. Lidocaine contact allergy is becoming more prevalent. *Dermatol Surg* 2014;40:1367–72.
19. Jenerowicz D, Polanska A, Glińska O, et al. Allergy to lidocaine injections: comparison of patient history with skin testing in five patients. *Postepy Dermatol Alergol* 2014;31:134–8.
20. Mali S. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Essays Res* 2012;6:124–33.
21. Baluga JC. Allergy to local anesthetics in dentistry. Myth or reality? *Rev Alerg Mex* 2003;50:176–81.
22. Chi D, Kanellis M, Himadi E, et al. Lip biting in a pediatric dental patient after dental local anesthesia: a case report. *J Pediatr Nurs* 2008;23:490–3.
23. Stone J, Kaban LB. Trismus after injection of local anesthetic. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 48; 1979. p. 197929–32.
24. Taghavi Zenouz A, Ebrahimi H, Mahdipour M, et al. The incidence of intravascular needle entrance during inferior alveolar nerve block injection. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2008;2:38–41.
25. Gupta N, Singh K, Sharma S. Hematoma – a complication of posterior superior alveolar nerve block. *J Dent Probl Solut* 2015;2:015–6.
26. Williams JV, Williams LR, Colbert SD, et al. Amaurosis, ophthalmoplegia, ptosis, mydriasis and periorbital blanching following inferior alveolar nerve anaesthesia. *Oral Maxillofac Surg* 2011;15:67–70.
27. Garisto GA, Gaffen AS, Lawrence HP, et al. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. *J Am Dent Assoc* 2010;141:836–44. *macological considerations. Anesth Prog* 2012;59:90–103.
28. Acham S, Truschnegg A, Rugani P, Kirnbauer B, Reinbacher KE, Zemann W, Kqiku L, Jakse N. Needle fracture as a complication of dental local anesthesia: recommendations for prevention and a comprehensive treatment algorithm based on literature from the past four decades. *Clin Oral Investig*. 2019 Mar;23(3):1109-1119. [[PubMed](#)]
29. Malamed SF: *Handbook of Local Anesthesia*. 7th ed. Elsevier Mosby. St. Louis. 2020.



BÖLÜM 24

İleri Maxiller Atrofide Zigomatik İmplantlar

Mahmut Öztürk¹ & Fariz Selimli Salimov² & Ahmetcan Haskan³

1. DENTAL İMPLANTLARIN TARİHÇESİ

Eksik dişlerin yerine yapay materyaller yerleştirme fikri, modern implantolojiden çok daha eskiye dayanmaktadır. Arkeolojik bulgular, dental implant uygulamalarının Milattan Sonra (MS) 600'lü yıllara kadar uzandığını göstermektedir. Orta Amerika'da yaşamış Maya uygarlığına ait mandibula örneklerinde, çekilmiş dişlerin yerine deniz kabuğu parçalarının yerleştirildiği bildirilmiştir. 1970'li yıllarda yapılan radyografik ve histolojik incelemelerde, bu kabuk parçalarının çevresinde kompakt kemik oluşumu saptanmış ve materyalin kemik ile biyolojik bir bağlantı geliştirdiği gösterilmiştir. Bu bulgular, günümüzde "osseointegrasyon" olarak tanımlanan kemik-implant ara yüzeyinin ilkel bir örneği olarak değerlendirilmektedir (1).

Eski Mısır ve Güney Amerika uygarlıklarında da eksik dişlerin yerine çeşitli materyallerin yerleştirildiğine dair arkeolojik bulgular bulunmaktadır. Antik Mısır'da altın teller ve değerli metaller kullanılarak dişlerin stabilize edilmeye çalışıldığı; Güney Amerika uygarlıklarında ise taş, kabuk ve yarı değerli minerallerden hazırlanmış parçaların alveol boşluklarına yerleştirildiği bildirilmiştir (2). Avrupa'da 17. yüzyılda eksik dişlerin yerine çeşitli biyolojik ve metalik materyallerin kullanıldığı; hayvan dişlerinin hazırlanarak alveol boşluklarına yerleştirilmesi veya fildişinden diş kökü formunda materyallerin şekillendirilmesi şeklinde implant benzeri uygulamaların yapıldığı bilinmektedir. Ancak bu girişimler sistematik cerrahi prensiplere dayanmadığından çoğu vakada enfeksiyon ve erken kayıp ile sonuçlanmıştır (1).

1970'li yılların ortalarında farklı bir implant tasarımı klinik uygulamaya sunulmuştur: transosteal (transosseöz) implantlar. Bu implant sistemi özellikle ileri derecede kemik rezorpsiyonu bulunan anterior mandibulada, overdenture protezlerin retansiyonunu artırmak amacıyla geliştirilmiştir. Transosteal implantlar mandibulayı tam kat eden ve inferior sınırdan alveoler kret düzeyine uzanan vida/pin sistemlerinden oluşur. Cerrahi prosedürde submental bölgede

¹ Arş. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0009-0008-0032-5514

² Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0000-0001-7760-2331

³ Dr. Öğr. Üye. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0000-0002-5575-3785

insizyon yapılarak mandibular simfiz bölgesi ekspozite edilir; inferior korteksten superiora doğru osteotomi hazırlanır ve implant bileşenleri bu doğrultuda yerleştirilir. İntraoral uzantılar overdenture tutuculuğunu sağlamak üzere ağız içine pinler şeklinde konumlandırılır. Ancak cerrahinin invaziv olması, submental skar, inferior alveoler sinir yaralanması riski ve yüksek morbidite gibi dezavantajları nedeniyle zamanla kullanım sıklığı azalmış; günümüzde büyük ölçüde yerini endosseöz titanyum implant sistemlerine bırakmıştır (3).

Bu dönemde düzenlenen uluslararası bilimsel toplantılar ve klinik sunumlar, dental implantolojinin deneysel bir uygulamadan bilimsel temelli bir tedavi yöntemine dönüşmesinde kritik rol oynamıştır. Konferanslarda sunulan veriler, kemik–implant ara yüzeyinde doğrudan ve stabil temasın sağlanabileceğini ortaya koymuş; bu bulgular Per-Ingvar Brånemark ve çalışma arkadaşlarının titanyum üzerine yürüttükleri deneysel araştırmalarla birleşerek implant başarısının biyolojik temelini oluşturmuştur. Brånemark ve ekibi tarafından tanımlanan “osseointegrasyon” kavramı; canlı kemik dokusu ile titanyum implant yüzeyi arasında fibröz doku arayüzü olmaksızın doğrudan, fonksiyonel ve yapısal bağlantı oluşması olarak tanımlanmıştır. Bu keşif, implant materyali seçiminden cerrahi protokollere kadar birçok parametrenin yeniden değerlendirilmesine yol açmış ve implantların başarı kriterlerinin bilimsel olarak belirlenmesini sağlamıştır (4).

2. OSSEOİNTEGRASYON KAVRAMI

Osseointegrasyon kavramı ilk kez Per-Ingvar Brånemark tarafından tanımlanmıştır. Brånemark’a göre osseointegrasyon; canlı kemik dokusu ile fonksiyonel yük altında bulunan implant yüzeyi arasında doğrudan, yapısal ve fonksiyonel bir bağlantının oluşmasıdır. Bu tanım, implant–kemik ara yüzeyinde biyolojik stabilitenin sağlanmasını ve implantın fizyolojik yükleri tolere edebilmesini ifade eder.

Alternatif bir tanımlamada ise osseointegrasyon; implant yüzeyi ile kemik dokusu arasında fibröz bağ dokusu arayüzü olmaksızın meydana gelen doğrudan kemik teması olarak ifade edilmektedir. Bu durumda implant–kemik ara yüzeyinde mikroskobik düzeyde bile yumuşak doku interpozisyonu bulunmaz; temas histolojik olarak kemik dokusunun implant yüzeyine adaptasyonu şeklinde gözlenir (4).

3. DENTAL İMPLANT ÇEŞİTLERİ

3.1. Transosteal (Transosseöz) İmplantlar

Transosseöz implantlar, özellikle ileri derecede atrofik mandibula vakalarında geliştirilmiş bir implant sistemidir. Mandibulanın inferior korteksinden (mandibula basis) başlayarak kemik boyunca inferosuperior yönde ilerletilir ve alveoler kret seviyesinde ağız ortamına açılacak şekilde konumlandırılır. Böylece implant, mandibulayı tam kat ederek inferior ve superior korteks arasında mekanik stabilizasyon sağlamayı amaçlar. Cerrahi prosedür submental insizyon ile başlar; simfiz bölgesi ekspozite edilir, osteotomiler hazırlanır ve implant bileşenleri yerleştirilerek intraoral uzantılar overdenture tutuculuğunu sağlayacak şekilde ağız içine çıkarılır (5).

3.2. Endosteal (Endosseöz) İmplantlar

Transosseöz implant sistemleri esas olarak tam dişsiz ve ileri derecede atrofik mandibulada kullanılmak üzere geliştirilmiş olmakla birlikte, bu sistemlerin klinik uygulamaya girmesinden önce kısmi veya tam dişsiz mandibula ve maksillada bir veya daha fazla dişin rehabilitasyonu amacıyla endosteal (endosseöz) implant sistemleri geliştirilmiştir. Endosteal/endosseöz implantlar, mandibula veya maksilladaki alveoler ve/veya bazal kemiğe yerleştirilen ve genellikle yalnızca bir kortikal plağı geçen implantlardır. Kök formunda veya silindirik yapıda olabilir ve biyomekanik stabiliteyi kemik-implant ara yüzeyinden sağlar.

Transosseöz sistemlerde retentif bileşenler çoğunlukla üniter bir yapı oluştururken, endosseöz implantlar modüler/bireysel bileşenler olarak değerlendirilebilir. Bu sayede implantların konumları tek tek ayarlanabilir veya gerektiğinde tek bir implant revize edilebilir. Komplikasyon gelişmesi hâlinde tüm sistemin revizyonunu gerektirebilen transosseöz sistemlere kıyasla bu durum önemli bir avantajdır. Ayrıca endosseöz implant sistemleri, biyoyumlu titanyum materyalin kullanımı ve osseointegrasyon prensibinin tanımlanmasıyla yüksek uzun dönem başarı oranlarına ulaşmış; mandibula ve maksillada standart yaklaşım hâline gelmiştir (6).

3.3. Subperiosteal İmplantlar

Subperiosteal implantlar, alveoler kemiğin içine değil, kemiğin üzerine ve periostun altına yerleştirilen metalik bir iskelet sisteminden oluşur. Özellikle rezidüel kemik hacminin endosseöz implant yerleştirmek için yetersiz olduğu ileri derecede atrofik vakalarda geliştirilmiştir. Genellikle titanyumdan üretilen, hastaya özel tasarlanmış kafes/iskelet yapı mandibula veya maksilla yüzeyine adapte olacak şekilde hazırlanır ve periost altına yerleştirilir. İskeletin belirli bölgelerinden yükselen abutment uzantıları periost ve mukozayı geçerek ağız boşluğuna açılır ve protetik üst yapıyı destekler.

Kemik içine gömülmediğinden stabilizasyonu; kemik yüzeyine adaptasyon, çevresel fibröz doku oluşumu ve kısmi kemik desteğinin kombinasyonu ile sağlanır. Doğrudan osseointegrasyona dayanmaması nedeniyle uzun dönem stabilitesi endosseöz implantlara kıyasla daha sınırlıdır. İki aşamalı cerrahi gereksinimi, enfeksiyon riski ve marjinal kemik rezorpsiyonu gibi komplikasyonlar nedeniyle klasik formuyla günümüzde nadiren kullanılmaktadır (7).

4. ZİGOMATİK İMPLANTLAR

4.1. Tanım, Tarihçe ve Klinik Gereksinim

Dış hekimliğinde modern implant uygulamaları 1960'lı yıllarda klinik olarak uygulanmaya başlanmış ve özellikle osseointegrasyon prensibinin tanımlanmasıyla protetik rehabilitasyon açısından güvenilir ve öngörülebilir bir tedavi seçeneği hâline gelmiştir. Uzun dönem klinik çalışmalar, uygun hasta seçimi ve doğru cerrahi teknik ile implantların %95'in üzerinde sağkalım oranlarına ulaşabildiğini göstermektedir (8).

Posterior maksillada sinüs pnömatizasyonu, kemik rezorpsiyonu ve bazı olgularda anterior bölgede de rezorpsiyon varlığı, geleneksel implant kullanımını kısıtlayabilmektedir (9). Bu hastalar geleneksel olarak kemik augmentasyonu prosedürleri ile tedavi edilir; sinüs lifting, Le Fort I osteotomisi ile segmental distraksiyon/yer değiştirme, onlay blok greftler ve otojen iliak krest greftleri yaygın seçeneklerdir. Otojen iliak krest greftleri yüksek osteojenik potansiyele sahip olmakla birlikte, donör saha morbiditesi ve uzamış tedavi süresi gibi dezavantajlar taşır.

Kemik greft operasyonları çoğunlukla başarılı olsa da şu dezavantajlar göz önünde bulundurulmalıdır:

- Donör saha morbiditesi (özellikle iliak krest: ağrı, hematoma, enfeksiyon riski),
- Greft rezorpsiyonu,
- Uzamış tedavi süresi (çoğunlukla 6–9 ay),
- Ek cerrahi seans gereksinimi,
- Artmış maliyet,
- Sistemik risk faktörleri olan hastalarda komplikasyon olasılığının artması.

Bu dezavantajlar, ileri atrofi vakalarında greftsiz alternatif tedavi seçeneklerine ilgiyi artırmıştır. Zigomatik implantlar, posterior maksillada rezidüel kemik hacminden görece bağımsız olarak sabit rehabilitasyon imkânı sunması nedeniyle önemli bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (10). Zigomatik

implantlar 1988 yılında Per-Ingvar Brånemark tarafından klinik uygulamaya tanıtılmış; başlangıçta maksillektomi sonrası defektlerin rehabilitasyonu amacıyla geliştirilmiş, zamanla ileri derecede rezorbe maksillalarda greftsiz sabit rehabilitasyon alternatifi olarak yaygınlaşmıştır (11).

4.2. Preoperatif Değerlendirme

Zigomatik implant uygulamalarında preoperatif planlama tedavi başarısını doğrudan etkileyen kritik bir basamaktır. İmplantların uzunluğu, angulasyonu ve anatomik olarak kompleks bölgelerde konumlandırılması nedeniyle ayrıntılı klinik ve radyolojik değerlendirme zorunludur. Klinik muayenede rezidüel alveoler kret yüksekliği/genişliği, yumuşak doku kalınlığı, ağız açıklığı, parafonksiyon varlığı ve sistemik risk faktörleri değerlendirilir; ancak klinik muayene kemik kalitesi ve komşu anatomik yapılar hakkında sınırlı bilgi sağlar.

Bu nedenle radyografik değerlendirme büyük önem taşır. Günümüzde zigomatik implant planlamasında altın standart görüntüleme yöntemi konik ışınlı bilgisayarlı tomografidir (KIBT/CBCT). KIBT ile zigomatik kemiğin hacmi ve kortikal kalınlığı, maksiller sinüsün hacmi ve pnömatizasyon derecesi, orbita tabanı ve infraorbital foramen ile mesafe, pterigomaksiller bölge anatomisi ve implant yolunun planlanan açısı üç boyutlu olarak değerlendirilebilir. Özellikle cross-sectional (çapraz kesit) görüntüler, implantın alveoler giriş noktasından zigomatik kemiğe uzanan hattının güvenli planlanması açısından kritik öneme sahiptir; sinüs membranı perforasyonu, orbital penetrasyon ve yetersiz kortikal ankraj riski bu değerlendirme ile azaltılabilir (12).

4.3. Zigomatik İmplantların Özellikleri

Zigomatik implantlar titanyumdan üretilir ve çoğunlukla kendinden açılı platforma sahiptir. Uzunlukları genellikle 30–52.5 mm arasında değişir. Baş kısmında sıklıkla 45° açı bulunur; bazı üreticilerde bu değer 55°'ye kadar çıkabilmektedir. Apikal çap yaklaşık 4.0 mm, alveoler kret seviyesinde çap yaklaşık 4.5 mm olarak bildirilmektedir (12).

4.4. Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

Endikasyonlar:

- Aşırı derecede rezorbe maksilla,
- Dişsiz hastalarda maksiller sinüs pnömatizasyonu ve kemik yüksekliğinin yetersizliği,
- Damak yarıklı hastalar,
- Kraniofasiyal gelişim anomalileri,
- Travma kaynaklı kemik kayıpları,
- Maksillektomi sonrası maksiller defektlerin onarımı,

- Posterior bölgeden kanin bölgesine kadar kemik yüksekliğinin yetersiz olduğu durumlar,
- Ön bölgede de kemik yüksekliğinin yetersiz olduğu olgularda augmentasyon ile birlikte zigomatik implant uygulamaları.

Kontrendikasyonlar:

- Maksiller sinüste aktif enfeksiyon varlığı,
- Maksiller sinüsün anatomik olarak çok dar olması,
- Geleneksel implant yerleştirilebilecek düzeyde yeterli kemik hacmi bulunması,
- En az iki adet konvansiyonel implant yerleştirilmesine yetecek kemik varlığı,
- Maksilla veya zigomatik kemikte patoloji varlığı.

4.5. Komplikasyonlar

Zigomatik implant uygulamalarında bildirilen komplikasyonlar arasında maksiller sinüzit, gingival inflamasyon, oroantral fistül, periorbital/subkonjunktival hematoma veya ödem, mukozal yaralanmalar, ağrı, fasiyal ödem, parestezi, epistaksis, sinüs membranı perforasyonu, fraktür ve implant kaybı yer almaktadır (14). İşlem sırasında klinisyenin anatomik bilgi ve deneyimi kritik olup infratemporal fossa ve orbita tabanına zarar verme riski nedeniyle dikkatli planlama şarttır (15).

5. ZİGOMATİK İMPLANT YERLEŞTİRME TEKNİKLERİ

5.1. Geleneksel Yerleştirme Tekniği (Brånemark Protokolü – İntrasinüs)

Zigomatik implant yerleştirme işlemi lokal anestezi altında yapılabilmekle birlikte, cerrahinin uzunluğu ve invazivliği nedeniyle hasta konforu açısından sıklıkla genel anestezi tercih edilir. Klasik planlamada posterior maksillada bilateral iki zigomatik implant öngörülür. İntrasinüs teknikte implant, sinüs membranı (Schneider membranı) elevasyonu yapılarak sinüs kavitesi içinden ilerletilir ve zigomatik kemiğe ankraj sağlanır.

İmplantın ideal eksenini genellikle premolar bölgeden başlayarak maksiller sinüs içinden geçip zigomatik kemiğin orta kısmına yönelmelidir. İmplant yolu daha posteriora kayarsa infratemporal fossaya penetrasyon ve ciddi kanama riski artabilir; ayrıca uygun kortikal ankraj sağlanamadığında osseointegrasyon olumsuz etkilenebilir.

Maksiller sinüs lateral duvarında belirgin bukkal konkavite bulunan vakalarda intrasinüs teknik, implant başının palatale aşırı eğimli konumlanmasına yol açabilir. Bu durum palatinal bölgede hacimli bir protez tasarımına,

fonasyon/konfor şikâyetlerine ve hijyen güçlüğüne neden olabilir. Hijyenin sağlanamaması plak birikimini artırarak peri-implant mukozit riskini yükseltebilir. Bu dezavantajlar nedeniyle alternatif teknikler geliştirilmiştir (12).

5.2. Sinüs Slot Tekniği (Stella ve Warner)

Sinüs slot yaklaşımı Stella ve Warner tarafından tanımlanmıştır. Bu teknikte, klasik Brånemark protokolünden farklı olarak daha dar bir diseksiyon yapılır. Sinüs membranı geniş elevasyon gerektirmeden, implant daha dik bir açıyla yerleştirilir ve daha lateral konumda emerjans elde edilir. Lateral konumlandırma protetik açı düzeltme ihtiyacını azaltabilir, palatinal hacimli protez gereksinimini düşürebilir ve oral hijyeni kolaylaştırabilir. Bununla birlikte yumuşak doku gerilimi ve bukkal mukozada incelme riskleri açısından dikkatli planlama gereklidir (12).

5.3. Ekstrasinüs Tekniği ve ZAGA (Aparicio)

Günümüzde zigomatik implant yerleştirilmesinde intrasinüs teknik yaygın olmakla birlikte, maksiller sinüs lateral duvarında belirgin bukkal konkavitesi olan hastalarda ekstrasinüs yaklaşım daha avantajlı olabilir. Bu teknikte implant sinüsün dışında (sinüse minimal temasla) daha lateral bir hat üzerinden ilerletilir ve daha fizyolojik bir emerjans profili sağlanabilir (12). Aparicio tarafından tanımlanan Zygoma Anatomy-Guided Approach (ZAGA) sınıflaması, tekniğin hastaya özgü anatomiye göre seçilmesini önerir (16).

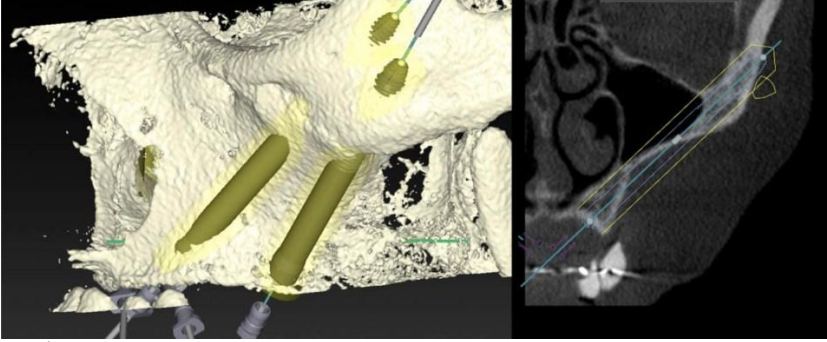


Figure 1 İmplant yolu, zigomaya ulaşmak için ZAGA tünel tipi osteotomi kullanacaktır. (17)

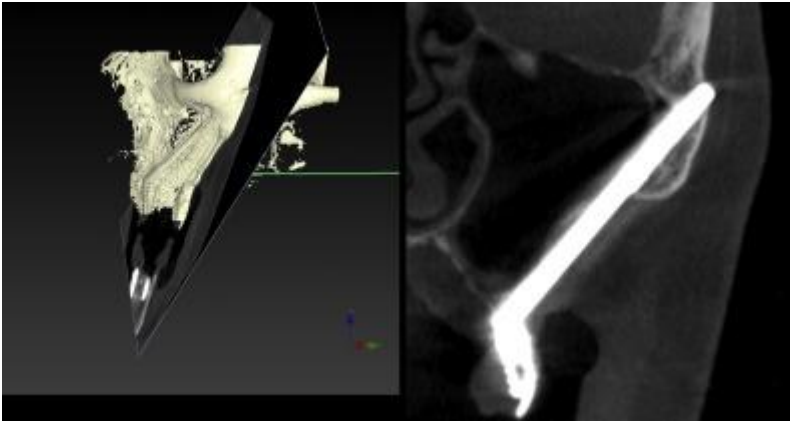


Figure 2 Ameliyat sonrası sol arka implantın CBCT kesiti; (17)

KAYNAKLAR

1. Abraham, C. M. (2014). A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. *The Open Dentistry Journal*, 8(1), 50–55.
2. Lemons, J., & Natiella, J. (1986). Biomaterials, biocompatibility, and peri-implant considerations. *Dental Clinics of North America*, 30(1), 3–23.
3. Small, I. A., & Misiek, D. (1986). A sixteen-year evaluation of the mandibular staple bone plate. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(1), 60–66. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(86\)90014-5](https://doi.org/10.1016/0278-2391(86)90014-5)
4. Brånemark, P.-I., & Zarb, G. A. (Eds.). (1985). *Tissue-integrated prostheses: Osseointegration in clinical dentistry* (T. Albrektsson, Ed.). Quintessence.
5. Zohrabian, V. M., Sonsick, M., Hwang, D., & Abrahams, J. J. (2015). Dental implants. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 36(5), 415–426. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2015.09.002>
6. Stellingsma, C., Vissink, A., Meijer, H. J. A., Kuiper, C., & Raghoobar, G. M. (2004). Implantology and the severely resorbed edentulous mandible. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 15(4), 240–248. <https://doi.org/10.1177/154411130401500406>
7. Cranin, A. N. (Year yok). *Atlas of oral implantology* (baskı bilgisi eklenmeli).
8. Atalay, B. (Yıl belirtilmeli). İleri derecede rezorbe maksillaların zigomatik implantlarla rehabilitasyonu. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 44(2), 133–140.
9. Genç, T. (2014). Dental implant tedavisi öncesi maksilla ve mandibuladaki anatomik yapıların ve varyasyonlarının radyolojik olarak değerlendirilmesi (tez/rapor türü belirtilmeli).
10. Candel-Martí, E., Carrillo-García, C., Peñarrocha-Oltra, D., & Peñarrocha-Diago, M. (2012). Rehabilitation of atrophic posterior maxilla with zygomatic implants. *Journal of Oral Implantology*, 38(5), 653–657.
11. Sharma, A., & Rahul, G. R. (2013). Zygomatic implants/fixture: A systematic review. *Journal of Oral Implantology*, 39(2), 215–224.
12. Aparicio, C., Manresa, C., Francisco, K., Claros, P., Aláñez, J., González-Martín, O., & Albrektsson, T. (2014). Zygomatic implants: Indications, techniques and outcomes, and the zygomatic success code. *Periodontology* 2000, 66(1), 41–58.
13. Rossi, M., Duarte, L. R., Mendonça, R., & Fernandes, A. (2008). Anatomical bases for the insertion of zygomatic implants. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 10(4), 271–275.

14. Rinaldi, M., & Ganz, S. D. (2019). Computer-guided approach for placement of zygomatic implants: Novel protocol and surgical guide. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 40(3), e1–e4.
15. Boyes-Varley, J. G., Howes, D. G., Lownie, J. F., & Blackbeard, G. A. (2003). Surgical modifications to the Brånemark zygomaticus protocol in the treatment of the severely resorbed maxilla: A clinical report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 18(2), (sayfa aralığı eklenmeli).
16. Aparicio, C. (2011). A proposed classification for zygomatic implant patient based on the zygoma anatomy guided approach (ZAGA): A cross-sectional survey. *European Journal of Oral Implantology*, 4(3), 269–275.
17. Elmacık Kemiklerinin Anatomisine Dayalı Yaklaşımla Elmacık Kemik İmplantlarının Yerleştirilmesi Aparicio, Carlos ve diğerleri. *Kuzey Amerika Ağız ve Çene Cerrahisi Klinikleri Atlası*, Cilt 29, Sayı 2, 203 – 231.



BÖLÜM 25

Temporomandibular Eklem Görüntülemesinde Güncel Yaklaşımlar ve Yapay Zekâ

Büşra Gül Yılmaz¹ & Nihal Yetimoğlu²

Temporomandibular eklem (TME), bilateral bir sinovyal eklem olup artiküler fossa, artiküler eminens, artiküler disk ve mandibular kondilden oluşur ve çiğneme ile konuşma fonksiyonlarında temel bir rol oynar. Temporomandibular eklem bozuklukları (TMB), temporomandibular eklem ve çiğneme kaslarını içeren kas-iskelet sistemi disfonksiyonları olarak tanımlanır ve fiziksel açıdan kas bozuklukları, disk displasmanları ve eklem bozuklukları şeklinde sınıflandırılabilir. (Scrivani, Keith, & Kaban, 2008; Ahmad et al., 2009)

Temporomandibular eklem bozuklukları, kas-iskelet sistemi hastalıkları arasında en sık görülen ikinci grup olup; klinik olarak yüz bölgesinde ağrı, mandibular hareketlerde kısıtlılık ve çene fonksiyonları sırasında ortaya çıkan eklem sesleri ile seyretmektedir. Bu klinik tablo, hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve genel yaşam kalitesini belirgin biçimde olumsuz etkileyebilmektedir. TMB'nin doğru şekilde tanımlanması, hastalığın yaygınlığının ve şiddetinin ortaya konulması ile tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde medikal görüntüleme yöntemleri temel bir role sahiptir. (National Institute of Dental and Craniofacial Research, 2020; Dahlström & Carlsson, 2010)

Konvansiyonel radyografik teknikler, temporomandibular eklem kemik yapılarına ilişkin bilgi sağlayabilmekle birlikte, iki boyutlu görüntü sunmaları ve kranial anatomik yapıların süperpozisyonuna maruz kalmaları nedeniyle tanısal açıdan çeşitli kısıtlılıklara sahiptir. Güncel klinik uygulamalarda ultrasonografi, konik ışıklı bilgisayarlı tomografi (CBCT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ileri görüntüleme yöntemleri, TMB'nin değerlendirilmesinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. (Almeida et al., 2019; Larheim et al., 2015; Matsubara et al., 2018) Özellikle CBCT, kafa kemiklerinin süperpozisyon etkisi olmaksızın temporomandibular eklem kemik komponentlerini ayrıntılı olarak görüntüleyebilmekte ve artropatiler, osteoartrit ile dejeneratif eklem hastalıkları gibi osseöz patolojilerin tanısal doğruluğunu artırmaktadır. (Larheim et al., 2015)

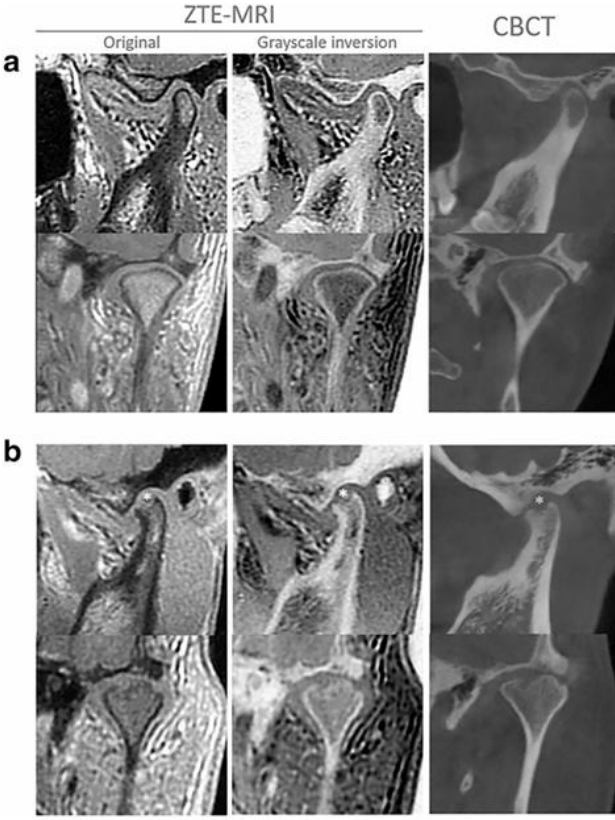
Mevcut görüntüleme yöntemleri arasında MRG, iyonizan radyasyon içermemesi ve temporomandibular eklem ile ilişkili yumuşak dokuları yüksek mekânsal ve kontrast çözünürlükle değerlendirebilmesi nedeniyle öne

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, 0009-0006-7316-6708

² Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, 0000-0001-7077-3111

çıkılmaktadır. (Yılmaz & Kamburoglu, 2019) Bu özellikleri sayesinde MRG, eklem diski patolojileri ve eklem efüzyonunun saptanmasında başlıca görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. (Tomas et al., 2006) Klinik uygulamada, oklüzal splint tedavisi öncesinde ve sonrasında artiküler diskin pozisyonundaki değişikliklerin izlenmesi, tedavi etkinliğinin objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

MRG, temporomandibular eklem bozukluklarının değerlendirilmesinde ağırlıklı olarak statik morfolojik ve niteliksel incelemelerle sınırlı kalmakta; artiküler disk ile mandibular kondilin dinamik ve ardışık hareketlerini yeterli düzeyde ortaya koyamamaktadır. Bunun yanı sıra, yapısal hasar gelişmeden önce diskte ve ilişkili çiğneme kaslarında ortaya çıkan biyokimyasal değişiklikler ile erken patolojik süreçlerin saptanmasında yetersiz kalmakta ve konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT) ile karşılaştırıldığında temporomandibular eklem kemik bileşenlerine karşı daha düşük duyarlılık göstermektedir. Bu kısıtlılıklar, temporomandibular eklem bozukluklarının kapsamlı biçimde değerlendirilememesine neden olabilmektedir.(Ma et al., 2019; Alkader et al., 2010; Eberhard et al., 2013) Buna karşın, son yıllarda MRG donanımı ve tekniklerindeki gelişmeler, görüntü kalitesini belirgin biçimde artırmış ve temporomandibular eklem gerçekte zamanlı dinamik olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. (Karlo et al., 2012; Yoshida et al., 2019) Daha da önemlisi, farklı MRG sekansları ve gelişmiş görüntü işleme algoritmalarının kullanımıyla eklem yapılarına ait biyokimyasal özelliklerin kantitatif ve fonksiyonel olarak analiz edilmesi mümkün hale gelmiş, böylece temporomandibular eklem yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasına katkı sağlamıştır. (Nikkuni, Nishiyama, & Hayashi, 2013; Bae et al., 2014; Shiraishi et al., 2012) Ayrıca, sıfır eko zamanı (zero echo time, ZTE) gibi yenilikçi tekniklerin uygulanmasıyla, temporomandibular eklemde ait osseöz değişikliklerin değerlendirilmesinde MRG'nin CBCT ile karşılaştırılabilir tanısal doğruluğu elde edebildiği gösterilmiştir; ZTE eko zamanı neredeyse sıfıra indirerek çok kısa T2 relaksasyon sürelerine sahip kemik ve fibrokıkırdak dokulardan sinyal elde edilmesini sağlayan bir tekniktir (Lee et al., 2020).(Şekil 1)

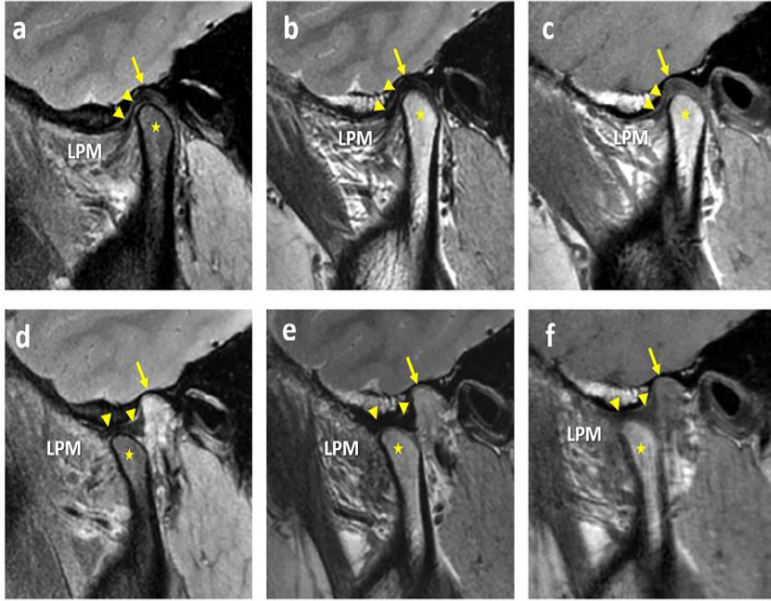


Şekil 1 : ZTE-MRG ve CBCT görüntülerinde TME'nin:

(a) normal kortikal kemik yapısı,

(b) kondilde erozyon (yıldız işareti) görülmektedir.Sol, orta (medial) ve sağ sütunlar sırasıyla orijinal ZTE-MRG, gri tonlama inversiyonu uygulanmış ZTE-MRG ve CBCT görüntülerini göstermektedir (Xiong et al., 2021)

Temporomandibular eklem bozukluklarının konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), genellikle 1.5 Tesla veya 3.0 Tesla manyetik alan gücüne sahip cihazlar kullanılarak; baş bobini ya da temporomandibular eklem özel yüzey bobinleri ile gerçekleştirilmektedir. (Tomura et al., 2007) Klinik değerlendirmede çoğunlukla açık ve kapalı ağız pozisyonlarında elde edilen statik T1-ağırlıklı görüntüler (T1WI), T2-ağırlıklı görüntüler (T2WI) ve proton yoğunluk ağırlıklı görüntüler (PDWI) yer almakta olup, bu sekanslar genellikle hızlı spin eko (fast spin echo, FSE) tekniği ile elde edilmektedir. Bu görüntüler, temporomandibular eklem bozukluklarına ait anatomik ve patolojik değişikliklerin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.(Şekil 2)



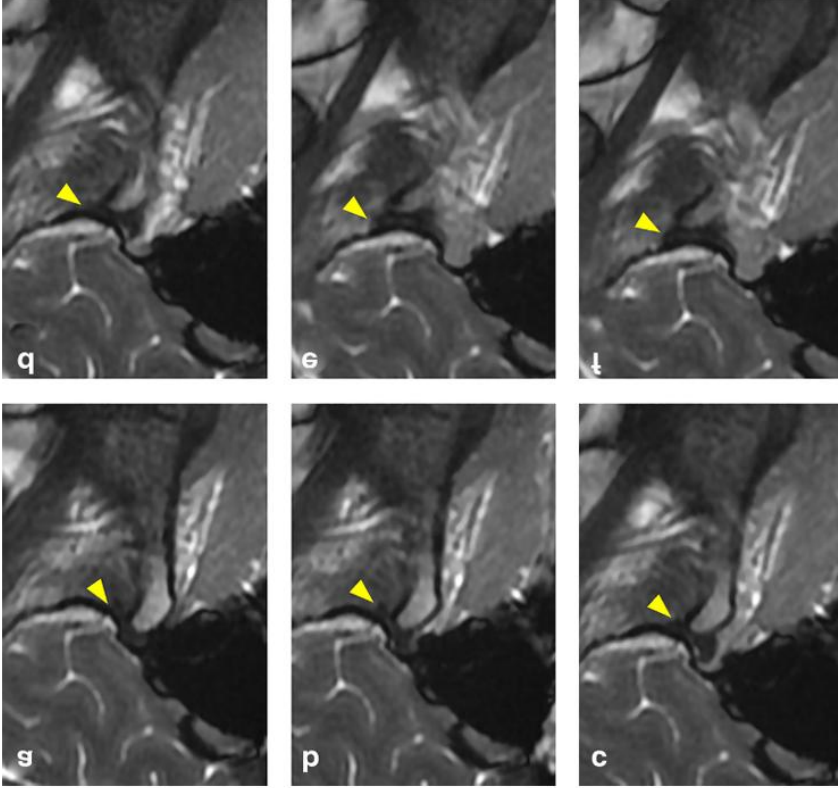
Şekil 2 : Normal temporomandibular eklem konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleri; (a–c) kapalı ağız pozisyonunda ve (d–f) açık ağız pozisyonunda elde edilmiş olup, temporomandibular eklem statik anatomisini ve ilişkili kas yapılarını göstermektedir. Görüntülerde artiküler disk (üçgen), mandibular fossa (ok), mandibular kondil (yıldız) ve lateral pterigoid kas (LPM) izlenmektedir. (Xiong et al., 2021)

Klinik uygulamada seçilmiş temporomandibular eklem bozukluğu olgularında sıvı baskılı inversiyon toparlama (fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) sekansı ve yağ baskılama teknikleri de kullanılmaktadır. Örneğin, FLAIR sekansı eklem efüzyonunun içeriğinin saf sıvı mı yoksa eşlik eden inflamatuvar dokular mı içerdiğinin ayırt edilmesinde tercih edilmektedir. (Otonari-Yamamoto & Imoto, 2018; Imoto et al., 2011)

Statik görüntülemenin yanı sıra, bazı merkezlerde temporomandibular eklem bozukluklarına yönelik konvansiyonel MRG protokolüne yalancı-dinamik (pseudo-dinamik) MRG de dâhil edilebilmektedir. Bu yöntem, yardımcı aparatlar kullanılarak kademeli ağız açılması sırasında elde edilen ardışık statik görüntülerden oluşmakta; temporomandibular eklemde artiküler disk ile mandibular kondilin ardışık hareketlerinin daha iyi görselleştirilmesini sağlayarak eklem patolojilerinin tanısına katkıda bulunmaktadır. (Iwasaki et al., 2010; Lin et al., 2012)

Buna ek olarak dinamik veya gerçek zamanlı manyetik rezonans görüntüleme, temporomandibular eklem hareket sırasında oluşan karmaşık ve ardışık pozisyonel değişikliklerinin değerlendirilmesine olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemidir.(Şekil 3) Bu teknik, doğal eklem hareketlerini daha

doğru yansıtarak internal yapısal bozuklukların tanısında yalancı-dinamik MRG'ye kıyasla daha güvenilir bilgiler sunmaktadır. Dinamik MRG, yüksek temporal çözünürlük sağlayan gradyan eko sekansları kullanılarak elde edilmekte ve temporomandibular eklem fonksiyonunun gerçek zamanlı değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır. (Uecker et al., 2012; Seemann et al., 2008; Zhang, Block, & Frahm, 2010)

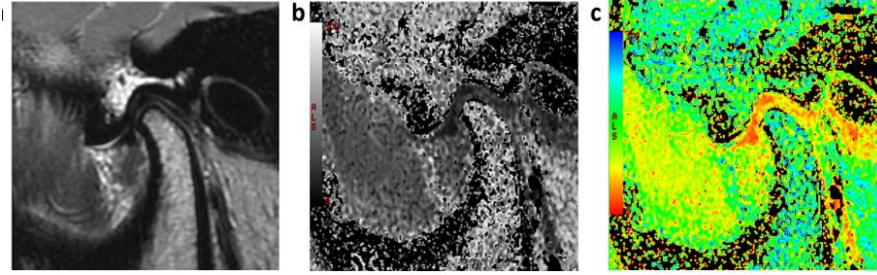


Şekil 3: Ağız açma hareketinin istemli olarak gerçekleştirildiği sırada, normal temporomandibular eklem sağlıklı bir gönüllüye ait dinamik manyetik rezonans görüntüleri (a–f) sunulmaktadır. (Xiong et al., 2021)

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ise, dokular içerisindeki su moleküllerinin mikroskopik hareketlerini değerlendiren ve görünür difüzyon katsayısı (ADC) aracılığıyla bu hareketleri kantitatif olarak ortaya koyan non-invaziv bir manyetik rezonans görüntüleme tekniğidir. Temporomandibular eklem bozukluklarında DWI, özellikle derin yerleşimli çiğneme kaslarında gelişen patolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde önemli bir avantaj sağlamaktadır. Ağırlı kas dokusunda artmış ADC değerlerinin saptanması, miyaljinin ödematöz ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileğini göstermektedir. Bu nedenle DWI, kas kaynaklı TMB'nin tanısında ve tedavi

sonrası izleminde tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemi olarak değerlendirilmektedir. (Khoo et al., 2011; Oudeman et al., 2016; Chikui et al., 2010)

T2 haritalama (T2 mapping), manyetik rezonans görüntülemeye dokuların intrinsik özelliklerini kantitatif olarak değerlendirmeye olanak sağlayan bir tekniktir. Temporomandibular eklem bozukluklarında, konvansiyonel T2-ağırlıklı görüntülerde izlenen sinyal değişiklikleri kollajen yapısındaki bozulmalar ve su içeriğindeki artış ile ilişkili olabilmekte; ancak bu değerlendirme çoğunlukla subjektif kalmaktadır. T2 mapping, piksel bazlı ölçümlerle bu mikroyapısal değişiklikleri objektif olarak ortaya koyarak erken dönem patolojik süreçlerin saptanmasına katkı sağlamaktadır. Bu yönüyle T2 mapping, TMB'nin tanısında ve tedavi stratejilerinin yönlendirilmesinde tamamlayıcı bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. (Şekil 4) (Gold et al., 2009; Sano & Westesson, 1995; Welsch, Krinner, & Trattig, 2014)



Şekil 4: Kapalı ağız pozisyonunda normal temporomandibular eklem diskine ait T2 mapping görüntüleri: (a) T2-ağırlıklı görüntü (T2WI), (b) gri tonlamalı rekonstrüksiyon ile elde edilmiş T2 mapping ve (c) yalancı renkli rekonstrüksiyonla oluşturulmuş T2 haritası. (Xiong et al., 2021)

Ayrıca T1 haritalama tekniğine dayalı olarak geliştirilen gecikmeli gadolinyumla güçlendirilmiş kırıldak manyetik rezonans görüntülemesi (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage, dGEMRIC), temporomandibular eklem diski gibi bağ dokularında bulunan glikozaminoglikanların kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. (Pittschieler et al., 2014). Eder ve arkadaşları, bu tekniğin temporomandibular eklem bozukluğu olan hastalarda artiküler diskte erken dejeneratif değişikliklerin saptanmasında uygulanabilir olduğunu göstermiş ve sağlıklı bireyler ile hasta grubu arasında disk dGEMRIC indeksi açısından anlamlı farklar bildirmiştir. (Eder et al., 2020)

Buna ek olarak, kantitatif dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (DCE-MRG) kullanılarak ağırlı ve ağırsız eklemler arasında retrodiscal dokuların kontrastlanma paternlerinde farklılıklar olduğu ortaya konmuştur. Bu bulgular, temporomandibular eklem ağrısının inflamasyon ve artmış vaskülarite ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. (Tasali et al., 2012) Ayrıca, kontrast madde

enjeksiyonu gerektirmeyen arteriyel spin etiketleme (arterial spin labeling, ASL) tekniğinin, çığneme fonksiyonu ve fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde umut verici bir yöntem olabileceği bildirilmiştir. (Schraml et al., 2011)

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve PET/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ise temporomandibular eklem bozukluklarının tanısı ve izleminde umut vadeden yeni teknolojiler arasında yer almaktadır. Bu yöntemlerde maksimum standart tutulum değeri (SUVmax), semptomatik TME hastalarında veya hastalığın alevlenme dönemlerinde daha yüksek bulunmakta; klinik iyileşme ile birlikte azalma göstermektedir. Bu bağlamda SUVmax, yalnızca TMB'nin saptanmasında değil, aynı zamanda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve hastalık aktivitesinin izlenmesinde de önemli bir biyobelirteç olma potansiyeli taşımaktadır. Ancak TME gibi küçük eklemlerdeki inflamatuvar aktivite, büyük eklemler kadar kapsamlı biçimde araştırılmadığından, PET bulgularının dikkatli yorumlanması gerekmektedir.(Lee et al., 2013; Mupparapu et al., 2019).

Ultrasonografi, temporomandibular eklemde başlıca dejeneratif değişiklikler ve sinovit tanısında kullanılmakla birlikte, son yıllarda artrosentez gibi tedavi edici girişimlerde de destekleyici bir teknik olarak giderek daha fazla yer almaktadır. Özellikle sodyum hiyalüronat veya steroid enjeksiyonları sırasında artiküler disk ve kemik yapıların saptanmasına yardımcı olmak amacıyla ultrasonografi rehberli girişimler uygulanmaktadır (Orhan & Rozylo-Kalinowska, 2021).

Parra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bilgisayarlı tomografi (BT) rehberli ve ultrasonografi rehberli temporomandibular eklem enjeksiyonları karşılaştırılmıştır. Ultrasonografi eşliğinde gerçekleştirilen girişimlerin %91'inde iğne yerleşiminin kabul edilebilir olduğu; bu olguların %75'inde iğne pozisyonunun herhangi bir düzeltme gerektirmediği, %16'sında ise yalnızca küçük ayarlamalar yapıldığı bildirilmiştir. Buna karşılık olguların %9'unda iğne yerleşimi kabul edilemez bulunmuş ve belirgin düzeltme gereksinimi ortaya çıkmıştır (Tonni et al., 2021).

Çok modlu tıbbi görüntü kaydı ve füzyonu (multimodal medical image registration/fusion) tabanlı dinamik TMJ analiz tekniği ise ; Temporomandibular eklem fonksiyonel hareketlerini dinamik olarak değerlendirmek amacıyla CBCT, manyetik rezonans görüntüleme ve optik konum izleme sistemi verileri birleştirilmiştir. Kemik yapılar CBCT ile, artiküler disk ve yumuşak dokular MRG ile, mandibular hareket yörüngesi ise optik izleme sistemiyle kaydedilmiştir. Elde edilen bu veriler tek bir sanal ortamda hizalanarak çene hareketi sırasında fossa–disk–kondil ilişkisinin üç boyutlu ve zamana bağlı olarak yeniden üretilmesi sağlanmıştır. Bu yaklaşım, temporomandibular eklem yalnızca statik anatomisini değil, gerçek fonksiyonel hareketini de görselleştiren yenilikçi bir değerlendirme yöntemi sunmaktadır. (Zhang et al., 2022).

Yapay zekâ (YZ), temporomandibular eklem (TME) görüntülemesinde, eklemün karmaşık anatomik yapısı, çoklu doku bileşenlerinin birlikte değerlendirilme gerekliliği ve yorumların büyük ölçüde hekime bağlı olması gibi zorlukları aşmak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle erken evre temporomandibular bozukluklarda (TMB) görüntüleme bulgularının subtil ve subjektif değerlendirmelere açık olması, tanısal gecikmelere yol açabilmektedir. Bu nedenle YZ tabanlı yaklaşımlar, görüntülerdeki karmaşık paternleri otomatik olarak tanımlayarak daha objektif, tekrarlanabilir ve erken tanıya katkı sağlayabilecek bir araç olarak öne çıkmaktadır. (Mehta et al., 2025)

Yapay zekâ (YZ) uygulamalarının temporomandibular eklem (TMJ) görüntülemesindeki performansı kullanılan görüntüleme modalitesine göre farklılık göstermektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) temelli çalışmalarda YZ modelleri özellikle artiküler disk pozisyonlarının değerlendirilmesi, anterior disk deplasmanı (ADD), eklem efüzyonu ve çoklu anatomik yapıların segmentasyonu gibi alanlarda yüksek başarı göstermiş; çoğu modelde %80–95'in üzerinde doğruluk değerleri ve 0,96–0,99'a ulaşan AUROC sonuçları rapor edilmiştir (Lee et al., 2024; Li et al., 2022; Manek et al., 2025)

Konik ışıklı bilgisayarlı tomografi (CBCT) verileriyle geliştirilen YZ modelleri ise özellikle osteoartrit ve dejeneratif eklem hastalığı (DJD) tanısı, kemik morfolojisinin değerlendirilmesi ve üç boyutlu segmentasyon uygulamalarında öne çıkmış; nesne değişikliklerinin saptanması ve sınıflandırılmasında $\geq 0,95$ doğruluk ile güçlü IoU ve Dice katsayıları bildirilmiştir. (Farook & Dudley, 2023; Mao et al., 2025; Mourad et al., 2025; Vinayahalingam et al., 2023) Panoramik radyografiler üzerinde uygulanan YZ yaklaşımları daha çok TMJ osteoartriti/DJD için tarama amacıyla kullanılmış olup, doğruluk değerleri yaklaşık 0,85–0,90 aralığında rapor edilmiş; meta-analizlerde ortalama duyarlılık $\sim 0,76$ ve özgüllük $\sim 0,79$ olarak bildirilmiştir. (Choi et al., 2025; Jung et al., 2023; Xu et al., 2023)

Ultrasonografi tabanlı sınırlı sayıda çalışmada ise YZ, eklem aralığı ölçümü gibi kantitatif değerlendirmelerde kullanılmış ve disk–kondil ilişkili ölçümlerde yaklaşık 0,18 mm'lik ortalama mutlak hata (MAE) değerleri elde edilmişti (Lasek et al., 2025). Bu bulgular, YZ'nin TMJ görüntülemeye modaliteye özgü güçlü yönler sunduğunu ve özellikle MRG ve CBCT tabanlı uygulamalarda tanısal doğruluğu artırma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Son dönemde temporomandibular eklem patolojilerinin değerlendirilmesinde ileri görüntüleme teknikleri önemli ölçüde gelişmiş; dinamik MRG, kantitatif haritalama yöntemleri, görüntü füzyonu ve üç boyutlu rekonstrüksiyonlar gibi yaklaşımlar tanısal süreci zenginleştirmiştir. Bu gelişmelere paralel olarak yapay zekâ temelli analizlerin klinik görüntülemeye entegre edilmesi, elde edilen verilerin daha objektif, hızlı ve tekrarlanabilir biçimde yorumlanmasına olanak

sağlamaktadır. Güncel çalışmalar, yapay zekânın özellikle erken tanı, kompleks patolojilerin ayırt edilmesi ve klinik karar destek süreçlerinde önemli bir potansiyel taşıdığını göstermektedir. Gelecekte ileri görüntüleme teknikleri ile yapay zekâ uygulamalarının bütüncül biçimde kullanılması, temporomandibular eklem bozukluklarının tanı ve yönetiminde daha standart, kişiselleştirilmiş ve etkin yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

REFERANSLAR

- Ahmad, M., Hollender, L., Anderson, Q., Kartha, K., Ohrbach, R., Truelove, E. L., ... Schiffman, E. L. (2009). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD): Development of image analysis criteria and examiner reliability for image analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *107*(6), 844–860.
- Alkhader, M., Ohbayashi, N., Tetsumura, A., Nakamura, S., Okochi, K., Momin, M. A., & Kurabayashi, T. (2010). Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for detecting osseous abnormalities of the temporomandibular joint and its correlation with cone beam computed tomography. *Dentomaxillofacial Radiology*, *39*(5), 270–276.
- Almeida, F. T., Pacheco-Pereira, C., Flores-Mir, C., Le, L. H., Jaremko, J. L., & Major, P. W. (2019). Diagnostic ultrasound assessment of temporomandibular joints: A systematic review and meta-analysis. *Dentomaxillofacial Radiology*, *48*(2), 20180144.
- Bae, W. C., Biswas, R., Statum, S., Sah, R. L., & Chung, C. B. (2014). Sensitivity of quantitative UTE MRI to the biomechanical property of the temporomandibular joint disc. *Skeletal Radiology*, *43*(9), 1217–1223.
- Chikui, T., Shiraishi, T., Ichihara, T., Kawazu, T., Hatakenaka, M., Kami, Y., ... Yoshiura, K. (2010). Effect of clenching on T2 and diffusion parameters of the masseter muscle. *Acta Radiologica*, *51*(1), 58–63.
- Choi, E., Shin, S., Lee, K., An, T., Lee, R. K., Kim, S., ... Kim, S. T. (2025). Artificial intelligence-enhanced diagnosis of degenerative joint disease using temporomandibular joint panoramic radiography and joint noise data. *Scientific Reports*, *15*(1), 1823.
- Dahlström, L., & Carlsson, G. E. (2010). Temporomandibular disorders and oral health-related quality of life: A systematic review. *Acta Odontologica Scandinavica*, *68*(2), 80–85.
- Eberhard, L., Giannakopoulos, N. N., Rohde, S., & Schmitter, M. (2013). Temporomandibular joint (TMJ) disc position in patients with TMJ pain assessed by coronal MRI. *Dentomaxillofacial Radiology*, *42*(6), 20120199.
- Eder, J., Szomolanyi, P., Schmid-Schwab, M., Bristela, M., Skolka, A., Pittschieler, E., ... Trattinig, S. (2020). Early diagnosis of degenerative changes in the articular/fibrocartilaginous disc of the temporomandibular joint in patients with temporomandibular disorders using delayed gadolinium-enhanced MRI at 3 Tesla: Preliminary results. *Magnetic Resonance Imaging*, *67*, 24–27.

- Farook, T. H., & Dudley, J. (2023). Automation and deep (machine) learning in temporomandibular joint disorder radiomics: A systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 50(6), 501–521.
- Gold, G. E., Chen, C. A., Koo, S., Hargreaves, B. A., & Bangerter, N. K. (2009). Recent advances in MRI of articular cartilage. *American Journal of Roentgenology*, 193(3), 628–638.
- Imoto, K., Otonari-Yamamoto, M., Nishikawa, K., Sano, T., & Yamamoto, A. (2011). Potential of fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) in identification of temporomandibular joint effusion compared with T2-weighted images. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 112(2), 243–248.
- Iwasaki, H., Kubo, H., Harada, M., & Nishitani, H. (2010). Temporomandibular joint and 3.0 T pseudodynamic magnetic resonance imaging. *Dentomaxillofacial Radiology*, 39(8), 475–485.
- Jung, W., Lee, K. E., Suh, B. J., Seok, H., & Lee, D. W. (2023). Deep learning for osteoarthritis classification in temporomandibular joint. *Oral Diseases*, 29(3), 1050–1059.
- Karlo, C. A., Patcas, R., Kau, T., Watzal, H., Signorelli, L., Müller, L., ... Kellenberger, C. J. (2012). MRI of the temporomandibular joint: Which sequence is best suited to assess the cortical bone of the mandibular condyle? *European Radiology*, 22(7), 1579–1585.
- Khoo, M. M., Tyler, P. A., Saifuddin, A., & Padhani, A. R. (2011). Diffusion-weighted imaging (DWI) in musculoskeletal MRI: A critical review. *Skeletal Radiology*, 40(6), 665–681.
- Larheim, T. A., Abrahamsson, A. K., Kristensen, M. L. Z. A., & Arvidsson, L. Z. (2015). Temporomandibular joint diagnostics using CBCT. *Dentomaxillofacial Radiology*, 44(1), 20140235.
- Lasek, J., Nurzynska, K., Piórkowski, A., Strzelecki, M., & Obuchowicz, R. (2025). Deep learning for ultrasonographic assessment of temporomandibular joint morphology. *Tomography*, 11(3), 27.
- Lee, C., Jeon, K. J., Han, S. S., Kim, Y. H., Choi, Y. J., Lee, A., & Choi, J. H. (2020). CT-like MRI using the zero-TE technique for osseous changes of the TMJ. *Dentomaxillofacial Radiology*, 49(3), 20190272.
- Lee, J. W., Lee, S. M., Kim, S., Choi, J. W., & Baek, K. W. (2013). Clinical utility of fluoride-18 positron emission tomography/CT in temporomandibular disorder with osteoarthritis: Comparisons with 99mTc-MDP bone scan. *Dentomaxillofacial Radiology*, 42(2), 29292350.

- Lee, Y. H., Jeon, S., Won, J. H., Auh, Q. S., & Noh, Y. K. (2024). Automatic detection and visualization of temporomandibular joint effusion with deep neural network. *Scientific Reports*, *14*(1), 18865.
- Li, M., Punithakumar, K., Major, P. W., Le, L. H., Nguyen, K. C. T., Pacheco-Pereira, C., ... Almeida, F. T. (2022). Temporomandibular joint segmentation in MRI images using deep learning. *Journal of Dentistry*, *127*, 104345.
- Ma, R. H., Li, G., Sun, Y., Meng, J. H., Zhao, Y. P., & Zhang, H. (2019). Application of fused image in detecting abnormalities of temporomandibular joint. *Dentomaxillofacial Radiology*, *48*(3), 20180129.
- Manek, M., Maita, I., Bezerra Silva, D. F., Pita de Melo, D., Major, P. W., Jaremko, J. L., & Almeida, F. T. (2025). Temporomandibular joint assessment in MRI images using artificial intelligence tools: Where are we now? A systematic review. *Dentomaxillofacial Radiology*, *54*(1), 1–11.
- Mao, W. Y., Fang, Y. Y., Wang, Z. Z., Liu, M. Q., Sun, Y., Wu, H. X., ... Fu, K. Y. (2025). Automated diagnosis and classification of temporomandibular joint degenerative disease via artificial intelligence using CBCT imaging. *Journal of Dentistry*, *154*, 105592.
- Matsubara, R., Yanagi, Y., Oki, K., Hisatomi, M., Santos, K. C., Bamgbose, B. O., ... Asaumi, J. (2018). Assessment of MRI findings and clinical symptoms in patients with temporomandibular joint disorders. *Dentomaxillofacial Radiology*, *47*(4), 20170412.
- Mehta, V., Tripathy, S., Noor, T., & Mathur, A. (2025). Artificial intelligence in temporomandibular joint disorders: An umbrella review. *Clinical and Experimental Dental Research*, *11*(1), e70115.
- Mourad, L., Aboelsaad, N., Talaat, W. M., Fahmy, N. M., Abdelrahman, H. H., & El-Mahallawy, Y. (2025). Automatic detection of temporomandibular joint osteoarthritis radiographic features using deep learning artificial intelligence: A diagnostic accuracy study. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, *126*(4), 102124.
- Mupparapu, M., Oak, S., & Alavi, A. (2019). Conventional and functional imaging in the evaluation of temporomandibular joint rheumatoid arthritis: A systematic review. *Quintessence International*, *50*(9).
- National Institute of Dental and Craniofacial Research. (2020, January 15). Facial pain. National Institutes of Health. <https://www.nidcr.nih.gov/research/data-statistics/facial-pain>
- Nikkuni, Y., Nishiyama, H., & Hayashi, T. (2013). Clinical significance of T2 mapping MRI for the evaluation of masseter muscle pain. *Oral Radiology*, *29*(1), 50–55.

- Orhan, K., & Rozylo-Kalinowska, I. (2021). Ultrasonography-guided invasive procedures of the temporomandibular joint. *Clinical Dentistry Reviewed*, 5(1), 3.
- Otonari-Yamamoto, M., & Imoto, K. (2018). Differences in signal intensities of temporomandibular joint effusion on FLAIR images. *Oral Radiology*, 34(3), 245–250.
- Oudemans, J., Nederveen, A. J., Strijkers, G. J., Maas, M., Luijten, P. R., & Froeling, M. (2016). Techniques and applications of skeletal muscle diffusion tensor imaging: A review. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 43(4), 773–788.
- Pittschieler, E., Szomolanyi, P., Schmid-Schwab, M., Weber, M., Egerbacher, M., Traxler, H., & Trattinig, S. (2014). Delayed gadolinium-enhanced MRI of the fibrocartilage disc of the temporomandibular joint: A feasibility study. *Magnetic Resonance Imaging*, 32(10), 1223–1229.
- Sano, T., & Westesson, P. L. (1995). Magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint: Increased T2 signal in the retrodiskal tissue of painful joints. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 79(4), 511–516.
- Schraml, C., Schwenzer, N. F., Martirosian, P., Claussen, C. D., & Schick, F. (2011). Temporal course of perfusion in human masseter muscle during isometric contraction assessed by arterial spin labeling at 3T. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 24(4), 201–209.
- Scrivani, S. J., Keith, D. A., & Kaban, L. B. (2008). Temporomandibular disorders. *New England Journal of Medicine*, 359(25), 2693–2705.
- Seemann, R., Czerny, C., Schicho, K., Undt, G., Piehslinger, E., Ewers, R., & Wagner, A. (2008). Pseudodynamic MRI differs from natural opening of the temporomandibular joint. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 105(3), 371–378.
- Shiraishi, T., Chikui, T., Inadomi, D., Kagawa, T., Yoshiura, K., & Yuasa, K. (2012). Evaluation of diffusion parameters and T2 values of the masseter muscle during jaw opening, clenching, and rest. *Acta Radiologica*, 53(1), 81–86.
- Tasali, N., Cubuk, R., Aricak, M., Ozarar, M., Saydam, B., Nur, H., & Tuncbilek, N. (2012). Temporomandibular joint pain revisited with dynamic contrast-enhanced MRI. *European Journal of Radiology*, 81(3), 603–608.
- Tomas, X., Pomes, J., Berenguer, J., Quinto, L., Nicolau, C., Mercader, J. M., & Castro, V. (2006). MR imaging of temporomandibular joint dysfunction: A pictorial review. *Radiographics*, 26(3), 765–781.

- Tonni, I., Borghesi, A., Tonesi, S., Fossati, G., Ricci, F., & Visconti, L. (2021). An ultrasound protocol for temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: A pilot study. *Dentomaxillofacial Radiology*, 50(8), 20200399.
- Uecker, M., Zhang, S., Voit, D., Merboldt, K. D., & Frahm, J. (2012). Real-time MRI: Recent advances using radial FLASH. *Imaging in Medicine*, 4(4), 461.
- Vinayahalingam, S., Berends, B., Baan, F., Moin, D. A., van Luijn, R., Bergé, S., & Xi, T. (2023). Deep learning for automated segmentation of the temporomandibular joint. *Journal of Dentistry*, 132, 104475.
- Welsch, G. H., Krinner, S. F. F. H., & Trattig, S. (2014). T2 and T2 mapping. *Current Radiology Reports*, 2, 60–69.
- Xu, L., Chen, J., Qiu, K., Yang, F., & Wu, W. (2023). Artificial intelligence for detecting temporomandibular joint osteoarthritis using radiographic image data: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *PLoS ONE*, 18(7), e0288631.
- Yilmaz, D., & Kamburoglu, K. (2019). Comparison of the effectiveness of high resolution ultrasound with MRI in patients with temporomandibular joint disorders. *Dentomaxillofacial Radiology*, 48(5).
- Yoshida, M., Honda, E., Ozawa, E., Inoue-Arai, S. M., Ohmori, H., Moriyama, K., ... Nunthayanon Parakonthon, K. (2019). Principles of the magnetic resonance imaging movie method for articulatory movement. *Oral Radiology*, 35(2), 91–100.
- Zhang, L., Shen, L., Zhang, L., Zhang, C., & Wang, H. (2022). Dynamic 3D images fusion of the temporomandibular joints: A novel technique. *Journal of Dentistry*, 126, 104286.
- Zhang, S., Block, K. T., & Frahm, J. (2010). Magnetic resonance imaging in real time: Advances using radial FLASH. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(1), 101–109.
- Xiong, X., Ye, Z., Tang, H., Wei, Y., Nie, L., Wei, X., ... Song, B. (2021). MRI of temporomandibular joint disorders: Recent advances and future directions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 54(4), 1039–1052.



BÖLÜM 26

Derin Öğrenme Tabanlı Karaciğer Segmentasyonu ile Hacim Ölçümü: RVX Liver Modülü

Berna Doğan¹

1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğerin yerleşimini ve komşuluk ilişkilerini doğru kavrayabilmek için, pankreas ile birlikte geçirdiği embriyolojik gelişim sürecini kısaca hatırlamak yararlıdır. Üst abdomen düzeyindeki sindirim kanalının, ventral mezenter aracılığıyla ön karın duvarına ve dorsal mezenter aracılığıyla arka karın duvarına tutunması, karın içi organların yerleşim planını belirleyen temel unsurlardandır. Duodenumun ileride iniş bölümünü oluşturacak kısmından gelişen tomurcuklanmalarla karaciğer taslağı ve pankreasın ventral kısmı önde; pankreasın daha büyük dorsal kısmı ise arkada ortaya çıkar. Sindirim borusunun ve karın içi organların zamanla sağa doğru olan fizyolojik dönüşü sırasında karaciğer de bu harekete eşlik eder; organ büyüdükçe posteriosuperior bölümünde periton örtüsü kaybolur ve bu yüzey diyafragma ile sıkı temas ederek karaciğerin sabitlenmesine katkı sağlar. Aynı süreçte pankreas da arka karın duvarına yaklaşır; periton örtüsünü kısmen kaybederek sekonder retroperitoneal konum kazanır ve ventral-dorsal pankreas taslakları birleşir. Safra yolları ile pankreatik kanalın duodenumun ikinci kısmına açılan birleşimi de bu gelişimsel düzenin parçasıdır (Arıncı & Elhan, 2014; Drake, Paulsen, & Waschke, 2024).

Karaciğer, sağ üst kadranda yer alan ve diyafram kubbesi ile yakın komşuluk gösteren, erişkin bireylerde ortalama 1200–1600 gram ağırlığında, düzensiz konturlu bir organdır (Drake, Paulsen, & Waschke, 2024). Anatomik olarak sağ ve sol loblara ayrıldığı kabul edilmekle birlikte, bu ayrım morfolojik temellidir ve fonksiyonel segmentasyonla birebir örtüşmez. Özellikle hacim ölçümü ve segmentasyon uygulamalarında, karaciğerin vasküler temelli fonksiyonel organizasyonunda daha belirleyici olmaktadır.

Karaciğerin fonksiyonel segmentasyonu, portal ven dallanma paterni esas alınarak tanımlanmıştır. Couinaud tarafından 1957 yılında ortaya konulan bu sınıflamada karaciğer sekiz fonksiyonel segmente ayrılır. Her segment, kendi portal pedikülü (portal ven dalı, hepatik arter dalı ve safra kanalı) ile beslenen ve göreceli olarak bağımsız birim niteliği taşıyan bir yapıyı temsil eder. Hepatik venler ise bu segmentler arasında sınır oluşturur. Bu yaklaşım, cerrahi rezeksiyon planlamasında olduğu kadar segmental hacim değerlendirmelerinde de temel

¹ Arş. Gör. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye, Orcid: 0000-0002-9232-359X

referans çerçeveyi oluşturur (Kazemier & Lange, 2002). Özellikle majör hepatektomi planlamasında, çıkarılacak segmentlerin hacmi ile geride bırakılacak fonksiyonel karaciğer hacminin hesaplanması doğrudan bu segmentasyon sistemine dayanmaktadır.

Volümetrik değerlendirme açısından karaciğerin morfolojisi bazı teknik zorluklar içerir. Diyafram ile olan yakın teması nedeniyle üst sınırın BT kesitlerinde net olarak ayrılması her zaman kolay değildir. Benzer şekilde inferior kenarda safra kesesi, mide ve kolon ile olan komşuluk ilişkileri segmentasyon sırasında sınır belirsizliklerine yol açabilir. Sağ lob genellikle hacimsel olarak dominanttır; ancak portal akım değişiklikleri, segmental hipertrofi veya atrofi paternleri ve kronik karaciğer hastalıkları bu dağılımı değiştirebilir. Bu nedenle karaciğer hacmi yalnızca sabit bir anatomik parametre değil, dinamik bir morfolojik göstergedir.

Karaciğerin vasküler anatomisi, segmentasyon sürecinde özellikle önem taşır. Portal ven karaciğer içinde sağ ve sol ana dallara ayrılır ve her dal kendi segmental dağılımını oluşturur. Hepatik venler ise segmentler arasında intersegmental sınırlar oluşturur ve vena cava inferior'a drene olur. İntraparenkimal vasküler yapıların segmentasyon maskesi içinde yer alması, total karaciğer hacmi ölçümünde genellikle kabul edilebilir bir durumdur; ancak ekstrahepatik damar segmentlerinin hacme dahil edilmesi ölçüm doğruluğunu etkileyebilir. Bu nedenle hacim hesaplamalarında anatomik sınırların dikkatli değerlendirilmesi gereklidir.

Sonuç olarak karaciğer anatomisi, hacim ölçümü açısından yalnızca morfolojik bir tanım değil; fonksiyonel segmentasyon, vasküler organizasyon ve komşuluk ilişkileri ile birlikte değerlendirilmesi gereken çok katmanlı bir yapıdır. Bu anatomik çerçeve, kesitsel görüntüler üzerinden gerçekleştirilen segmentasyon ve volümetrik analizlerin doğru yorumlanabilmesi için temel altyapıyı oluşturur.

2. Karaciğer Hacminin Klinikte Önemi

Karaciğer hacminin nicel olarak belirlenmesi, hepatobiliyer cerrahi ve transplantasyon pratiğinde karar sürecinin temel bileşenlerinden biridir. Özellikle majör hepatektomi planlamasında, geride bırakılacak fonksiyonel karaciğer hacminin yeterli olup olmadığı cerrahi mortalite ve postoperatif karaciğer yetmezliği riski açısından kritik öneme sahiptir. Yetersiz rezidüel hacim, post-hepatektomi karaciğer yetmezliğinin en önemli belirleyicilerinden biri olarak tanımlanmaktadır (Shoup et al., 2003; Vauthey et al., 2000).

Canlı donör karaciğer transplantasyonunda ise hem donör güvenliği hem de alıcıda yeterli greft hacminin sağlanması açısından doğru volümetrik değerlendirme zorunludur. Greft hacminin vücut ağırlığına oranı klinik sonuçlarla doğrudan ilişkilidir ve küçük greft sendromu riskini artırabilmektedir

(Kiuchi et al., 2003). Bu nedenle preoperatif BT temelli hacim ölçümleri, transplantasyon adaylarının değerlendirilmesinde standart bir adım haline gelmiştir. Onkolojik hastalarda karaciğer hacmi, yalnızca cerrahi planlama açısından değil, aynı zamanda tedaviye yanıt değerlendirmesi açısından da önem taşımaktadır. Özellikle kemoterapiye bağlı karaciğer hasarı, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu ve steatohepatit gibi durumlar karaciğer hacminde ve parankim kalitesinde değişikliklere yol açabilmektedir (Vauthey et al., 2000). Bu bağlamda seri volümetrik ölçümler, yalnızca morfolojik değil fonksiyonel değişimlerin dolaylı göstergesi olarak da değerlendirilebilir. Kronik karaciğer hastalıklarında ise fibrozis ve siroz ilerledikçe segmental atrofi ve hipertrofi paternleri gelişebilmektedir. Bu durum, toplam karaciğer hacmi ile fonksiyonel kapasite arasındaki ilişkinin dinamik bir süreç olduğunu göstermektedir (Schindl et al., 2006). Dolayısıyla hacim ölçümü, tek başına bir anatomik parametre olmanın ötesinde, hastalığın evresi ve prognozu hakkında dolaylı bilgi sağlayabilen bir göstergedir.

Günümüzde kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla karaciğer hacminin objektif ve tekrarlanabilir biçimde hesaplanması klinik pratiğin rutin bir parçası haline gelmiştir. Bununla birlikte, ölçüm yönteminin doğruluğu ve standardizasyonu doğrudan klinik kararları etkileyebileceğinden, kullanılan segmentasyon yaklaşımının güvenilirliği ayrı bir önem taşımaktadır. Bu durum, karaciğer volümetrisinde daha hızlı, daha az kullanıcı bağımlı ve daha standartlaştırılabilir yöntemlere olan ihtiyacı artırmaktadır.

3. RVX Liver Modülü ile Karaciğer Hacim Ölçümü

Karaciğer hacminin hesaplanmasında yıllardır kullanılan birçok yöntem mevcuttur. Geleneksel yaklaşımlar çoğunlukla kesitsel görüntüler üzerinden manuel planimetriye veya yoğunluk temelli yarı otomatik tekniklere dayanmıştır. Manuel segmentasyonun teorik temeli, stereolojide tanımlanan Cavalieri prensibine dayanmaktadır. Bu prensibe göre, eşit aralıklı paralel kesitlerde ölçülen alanların toplamının kesit aralığı ile çarpılması, üç boyutlu yapının hacmini verir. BT veya MRG kesitlerinde her bir dilimde karaciğer konturunun manuel olarak çizilmesi ve elde edilen alanların kesit kalınlığı ile çarpılarak toplanması bu yaklaşımın klinik uygulamasını oluşturmaktadır (Sahin et al., 2003). Her ne kadar Cavalieri prensibine dayalı planimetrik yöntemler teorik olarak güvenilir ve sistematik bir hacim tahmini sağlasa da, işlem süresinin uzun olması ve belirgin gözlemci bağımlılığı nedeniyle özellikle büyük veri setlerinde pratik sınırlılıklar taşımaktadır (Suzuki et al., 2011). Gözlemciler arası değişkenliğin özellikle diyafram kubbesi ve komşu organ sınırlarında artabildiği bildirilmiştir (Yamanaka, Saito, & Fujimoto, 2007). Bu durum, hacim ölçümünün tekrarlanabilirliğini doğrudan etkileyebilmektedir.

Yarı otomatik eşikleme ve bölge büyütme yöntemleri ise kullanıcı yükünü azaltmayı amaçlamış; ancak karaciğer ile komşu dokular arasındaki yoğunluk

benzerliği ve patolojik durumlara bağlı heterojenite, bu tekniklerin güvenilirliğini sınırlayabilmiştir (Heimann et al., 2009). Bu durum, hacim ölçümünde hem standardizasyon hem de tekrarlanabilirlik sorunlarını gündeme getirmiştir.

Son yıllarda medikal görüntü analizinde derin öğrenme tabanlı yaklaşımların yaygınlaşması, segmentasyon süreçlerinde yeni bir paradigma oluşturmuştur. Konvolüsyonel sinir ağı mimarileri, özellikle U-Net ve türevleri, vokselle düzeyinde sınıflandırma kapasitesi sayesinde organ segmentasyonunda yüksek doğruluk ve hız kombinasyonu sunmaktadır (Gross et al., 2024; Huang et al., 2018; Kodinariya, 2024; Yu, Mohajer, & Eng, 2022). Bu gelişmeler, hacim ölçümünün daha az kullanıcı müdahalesi gerektiren, daha hızlı ve daha standartlaştırılabilir bir biçimde gerçekleştirilmesini mümkün kılmıştır.

Bu dönüşüm çerçevesinde RVX Liver modülü, derin öğrenme tabanlı otomatik segmentasyonu uzman doğrulaması ile birleştiren bir iş akışı sunarak karaciğer hacim ölçümünde pratiklik ve tekrarlanabilirlik sağlamayı amaçlamaktadır. Böylece hacim hesaplama süreci, yalnızca manuel çizimlere dayanan bir yöntem olmaktan çıkarak algoritmik başlangıç segmentasyonu ve etkileşimli düzeltme kombinasyonuna dayalı daha sistematik bir yapıya kavuşmaktadır.

3.1. RVX Liver Modülü Nedir?

Karaciğerin parankimi ile portal ve hepatik venöz sistemin doğru ve tekrarlanabilir biçimde segmentasyonu; cerrahi planlama, girişimsel işlemler, hastalık yükünün nicel değerlendirilmesi ve uzunlamasına takip gibi birçok klinik senaryoda temel bir gereksinimdir. Bununla birlikte karaciğer damar ağları, çok ölçekli dallanma yapısı, ince damarların görüntüleme sistemlerinde kısmen görünür olması ve bifurkasyon bölgelerinin karmaşıklığı nedeniyle bilgisayar destekli segmentasyon açısından zorlu bir hedefdir. Bu zorluklara yanıt olarak R-Vessel-X projesi, karaciğer odaklı 3B anjiyografik görüntü analizinde filtreleme, segmentasyon, modelleme ve simülasyon bileşenlerini bütünlük biçiminde ele alan bir çerçeve geliştirmiş; elde edilen yöntemleri açık kaynak yazılım araçlarına dönüştürmeyi de temel hedeflerinden biri olarak belirlemiştir. R-Vessel-X (Robust Vascular Network Extraction and Understanding within Hepatic Biomedical Images; “hepatik biyomedikal görüntülerde sağlam damar ağı çıkarımı ve analizi”) projesi, 2019–2023 yılları arasında Fransız Ulusal Araştırma Ajansı tarafından desteklenmiş olup, karaciğer odaklı üç boyutlu anjiyografik görüntü analizine yönelik bütünlük bir çerçeve geliştirmeyi amaçlamıştır (Affane et al., 2025).

Bu çerçeve içinde RVX Liver Modülü, 3D Slicer üzerinde geliştirilen resmi açık kaynak eklentilerden biri olup, karaciğer anatomisinin medikal görüntülerden etkileşimli segmentasyonunu destekleyen bir yazılım bileşenidir (Affane et al., 2025). Modül; parankim, portal ve hepatik damar yapıları ile potansiyel tümöral lezyonları kapsayan bir segmentasyon hedefi tanımlar ve hem

klirik uzmanların hem de biyomedikal mühendislerin kullanımına yönelik bir iş akışı sunar. Buradaki temel yaklaşım, yalnızca “tam otomatik” bir sonuç üretmekten ziyade, uzman kontrolünü ve düzeltmesini mümkün kılan etkileşimli bir segmentasyon ortamı sağlamaktır. Bu yönüyle RVX Liver, anotasyon sürecini standardize etmeyi ve hızlandırmayı amaçlayan bir araç olarak konumlanır (Lamy et al., 2022).

Modülün Temel Amacı ve Kapsamı

RVX Liver Modülü'nün öncelikli amacı, BT ve MRG gibi kesitsel medikal görüntülerden karaciğer anatomisinin segmentasyonunu kullanıcıyı süreçte aktif tutacak şekilde kolaylaştırmaktır. Rapor edilen kapsam, karaciğer parankimi ile birlikte portal ve hepatik damarların ve olası tümörlerin segmentasyonunu içermektedir (Kikinis, Pieper, & Vosburgh, 2014). Böylece modül, hem organ hacminin nicel hesaplanması hem de vasküler yapıların çıkarımı gibi farklı klinik/araştırma amaçlarına hizmet edebilecek geniş bir kullanım alanı hedefler.

Modülün klinik ve araştırma bağlamındaki önemini artıran unsurlardan biri, tekrarlanabilirlik probleminde doğrudan katkı sunmasıdır. Vasküler ağ çıkarımı ve segmentasyon çalışmalarında yöntemlerin sıklıkla özel veri setlerinde geliştirilmesi, sonuçların bağımsız gruplar tarafından doğrulanmasını zorlaştırır. R-Vessel-X projesinin açık kaynak yaklaşımı, bu sınırlılığı azaltmayı hedefler; RVX Liver da bu stratejinin yazılımsal karşılıklarından biridir.

Segmentasyon Yaklaşımı: Derin Öğrenme Tabanlı Çözümlerle Etkileşimli İş Akışı

Son yıllarda damar segmentasyonu başta olmak üzere medikal görüntü segmentasyonunda U-Net tabanlı derin öğrenme yaklaşımlarının yaygınlaştığı bilinmektedir (Ronneberger, Fischer, & Brox, 2015). R-Vessel-X kapsamında karaciğer damar segmentasyonu için 3B U-Net, Dense U-Net ve MultiRes U-Net gibi mimarilerin değerlendirildiği; özellikle hacim bazlı eğitilen Dense U-Net yaklaşımının performans/parametre sayısı dengesi açısından uygun bir seçenek olarak raporlandığı görülmektedir (Affane et al., 2022).

Ayrıca projede, damar belirginlik filtreleri ile elde edilen vasküler örüntülerin derin öğrenme modellerine alternatif girdi olarak kullanılabilmesi önemli bir katkı olarak sunulmuştur (Affane et al., 2022). Farklı damar belirginlik filtreleme yaklaşımları karşılaştırıldığında, Jerman ve ark.'nın önerdiği damar belirginlik filtresinin (Jerman et al., 2016). BT verilerinde ön işleme adımı olarak kullanılması ve Dense U-Net ile birleştirilmesinin, hepatik vasküler segmentasyonda güvenilir sonuçlar sağlayabildiği bildirilmiştir (Affane et al., 2022). Bu yaklaşımın özellikle küçük damarların ve bifurkasyonların korunumu açısından klinik olarak anlamlı olduğu vurgulanmaktadır.

Bu genel metodolojik çerçeve içinde RVX Liver Modülü'nün özgün değeri, derin öğrenme tabanlı otomatik/yarı otomatik çıktıların uzman tarafından hızla

doğrulanıp düzeltilebileceği bir 3D Slicer arayüzü sağlamasıdır. Başka bir deyişle modül; “otomatik segmentasyon + uzman düzeltmesi” bileşimini kolaylaştıran bir anotasyon aracı olarak çalışır (Affane et al., 2025).

MONAI Entegrasyonu ve Otomatik Karaciğer Hacim Segmentasyonu

RVX Liver Modülü’nün raporda özellikle belirtilen güçlü yönlerinden biri, MONAI tabanlı derin öğrenme modellerini otomatik karaciğer hacim segmentasyonu için bünyesinde barındırmasıdır (Cardoso et al., 2022). Rapor, bu entegrasyonu, 3D Slicer ekosistemi içinde açık kaynak bir eklentide ilk kez sunulan özelliklerden biri olarak konumlandırmaktadır (Cardoso et al., 2022). Bu özellik, özellikle karaciğer hacmi gibi temel nicel çıktılar için otomatik bir başlangıç segmentasyonu sağlayarak iş yükünü azaltabilir; ardından etkileşimli düzeltmelerle nihai sonuca ulaşmayı hızlandırabilir (Affane et al., 2025).

Anotasyon Hızlandırma ve Klinik Araştırma ile Entegrasyon

Derin öğrenme tabanlı segmentasyonun en önemli pratik sınırlılıklarından biri, klinik uzmanlar tarafından yapılması gereken anotasyon sürecinin zaman alıcı oluşudur. Bu nedenle, RVX Liver Modülü’nün yalnızca “algoritma” değil, aynı zamanda anotasyonu hızlandırmaya yönelik bir araç olması açısından önemlidir. Rapor edilen bulgulara göre modül, özellikle MRG verilerinde, ticari çözümlere kıyasla daha hızlı anotasyona olanak sağlayabilmektedir (Lamy et al., 2022). Bu durum, karaciğer gibi hem parankim hem damar bileşeni bulunan kompleks organlarda veri üretimini kolaylaştırarak yeni model geliştirme ve doğrulama çalışmalarını destekleyebilir.

Modülün klinik araştırma süreçlerinde kullanılabilirliğini gösteren bir diğer vurgu, kayıt gibi görüntüleme analiz adımlarında uygulanabilirliğidir (Debroux et al., 2020). Bu, RVX Liver’in yalnızca segmentasyon çıktısı üretmekle sınırlı olmadığını; daha geniş bir görüntü işleme içinde veri hazırlama aracı olarak da işlev görebildiğini gösterir.

RVX Liver Modülü (SlicerRVXLiverSegmentation), açık kaynak yaklaşımı ve 3D Slicer üzerinde çalışması sayesinde, karaciğer anatomisi segmentasyonu için erişilebilir bir altyapı sunar (Kikinis, Pieper, & Vosburgh, 2014). Modülün en belirgin katkısı; (i) parankim ve vasküler yapıları kapsayan karaciğer segmentasyonunu desteklemesi (Kikinis, Pieper, & Vosburgh, 2014), (ii) anotasyon sürecini hızlandırmaya yönelik etkileşimli bir iş akışı sunması (Lamy et al., 2022), ve (iii) MONAI tabanlı derin öğrenme modelleriyle otomatik karaciğer hacim segmentasyonunu entegre ederek kullanıcıya güçlü bir başlangıç segmentasyonu sağlamasıdır (Cardoso et al., 2022).

Bu özellikler birlikte değerlendirildiğinde RVX Liver, karaciğer hacim ölçümü ve vasküler yapı analizi gibi uygulamalarda standartlaştırılabilir, yeniden üretilebilir bir segmentasyon süreci oluşturmaya katkı verir (Affane et al., 2025). Dolayısıyla kitap bölümü bağlamında RVX Liver, “karaciğer segmentasyonu için

açık kaynak bir klinik-araştırma aracı” olarak tanımlanabilir ve hem yöntemsel hem pratik yönleriyle örnek bir uygulama alanı sunar.

3.2. RVX Liver Modülü ile Karaciğer Hacim Ölçümünün Uygulama Adımları

Önceki bölümde RVX Liver modülünün derin öğrenme tabanlı segmentasyon prensipleri ve algoritmik altyapısı ele alınmıştır. Bu bölümde ise söz konusu kuramsal çerçevenin uygulamadaki karşılığı ortaya konulmaktadır. Amaç, total karaciğer hacminin ölçümüne yönelik işlem basamaklarını sistematik ve tekrarlanabilir bir iş akışı içinde tanımlamaktır.

RVX Liver modülü, 3D Slicer yazılımı içerisinde çalışan bir segmentasyon aracıdır. 3D Slicer, DICOM formatındaki tıbbi görüntülerin görüntülenmesi, işlenmesi ve analizine olanak sağlayan açık kaynaklı bir platformdur ve çok düzlemlile değerlendirme ile segmentasyon temelli nicel ölçümlerin aynı ortamda gerçekleştirilmesini mümkün kılar (Kikinis, Pieper, & Vosburgh, 2014). Bu bölümde RVX Liver modülü, 3D Slicer ortamı içinde total karaciğer hacminin otomatik segmentasyon yoluyla hesaplanması amacıyla kullanılmaktadır.

Uygulama süreci, abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) verisinin DICOM formatında programa aktarılması ile başlar. Veri seti yüklendikten sonra segmentasyona geçmeden önce görüntülerin anatomik kapsama alanı ve teknik yeterliliği değerlendirilir. Karaciğerin diyafram kubbesinden inferior sınırına kadar tümünün görüntü alanı içerisinde yer alması ve belirgin artefakt içermemesi gereklidir. Eksik kapsama ya da ciddi görüntü bozulmaları, otomatik segmentasyon algoritmasının sınır tanımlamasını etkileyebileceğinden, bu ön kontrol ölçüm güvenilirliği açısından yapılmalıdır.

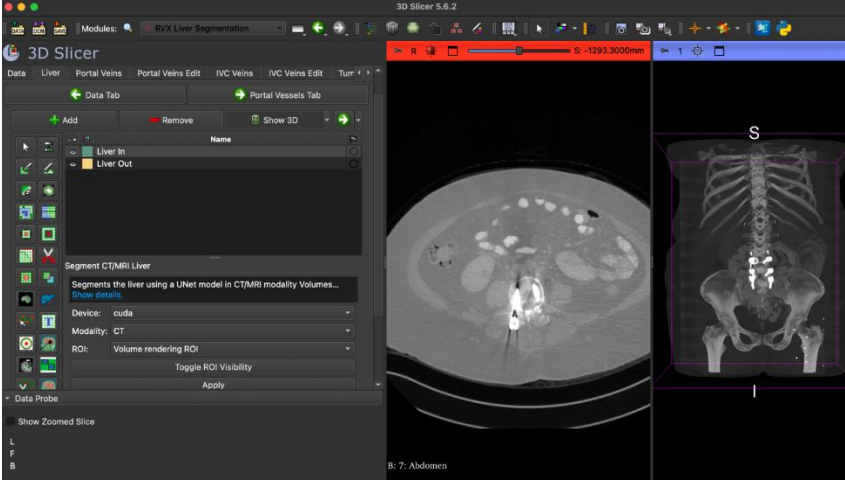
Veri yükleme işleminin ardından 3D Slicer arayüzünde aksiyal, koronal ve sagittal düzlemler eşzamanlı olarak görüntülenir. Bu çok düzlemlile değerlendirme, karaciğer konturlarının üç düzlemde sürekliliğinin ve komşu anatomik yapılarla olan sınırlarının gözlemlenmesini sağlar.

RVX Liver modülüne erişim, 3D Slicer arayüzünde yer alan “Modules” sekmesi üzerinden sağlanır. Modül daha önce sisteme kurulmuş ise, açılır menüden “RVX Liver Segmentation” seçilmesi yeterlidir ve ilgili arayüz çalışma alanında görüntülenir (Şekil 1).

Modülün yüklü olmadığı durumlarda ise 3D Slicer’ın “Extension Manager” aracı kullanılarak kurulum gerçekleştirilir. Bunun için arayüzde yer alan “Install Extensions” seçeneği üzerinden eklenti yönetim paneline girilir; arama alanına “RVX Liver” yazılarak ilgili modül bulunur ve “Install” komutu ile yükleme işlemi başlatılır. Kurulum tamamlandıktan sonra yazılımın yeniden başlatılması gerekmektedir. Program yeniden açıldığında RVX Liver modülü “Modules” menüsünde aktif hale gelir ve segmentasyon sürecine geçilebilir.

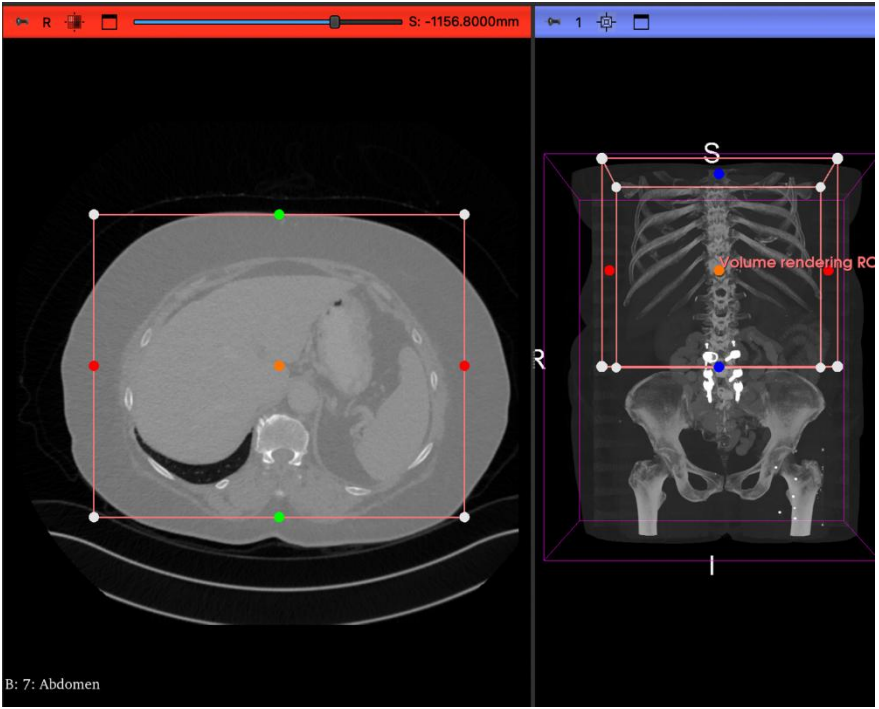
RVX Liver modülü aktive edildikten sonra, segmentasyon işlemi için gerekli parametreler modül arayüzü üzerinden tanımlanır. Sol panelde yer alan “Segment CT/MRI Liver” bölümünde, kullanılacak derin öğrenme modeli seçili olarak görüntülenmektedir. Bu modül, BT veya MR verileri üzerinde eğitilmiş U-Net tabanlı bir model aracılığıyla karaciğer segmentasyonunu otomatik olarak gerçekleştirmektedir. Arayüzde “Device” seçeneği, segmentasyon işleminin hangi donanım üzerinden yürütüleceğini belirler. “Modality” alanında kullanılan görüntüleme yöntemi (örneğin CT) tanımlanır. “Volume rendering ROI” seçeneği ise segmentasyonun gerçekleştirileceği ilgi alanını (region of interest) belirlemek amacıyla kullanılmaktadır.

Görüntüleme alanında aksiyal kesit ve sağ panelde hacimsel ön izleme penceresi eşzamanlı olarak izlenebilmektedir. ROI çerçevesi, segmentasyonun uygulanacağı anatomik alanı sınırlandırmakta ve gereksiz doku alanlarının analiz dışı bırakılmasını sağlamaktadır. Parametreler doğrulandıktan sonra “Apply” komutu ile otomatik segmentasyon süreci başlatılır.



Şekil 1. 3D Slicer ortamında Rvx Liver modülünün arayüzü. Sol panelde segmentasyon için kullanılan model ve işlem parametreleri görüntülenmektedir. Sağ tarafta aksiyal BT kesiti ve hacimsel ön izleme alanı yer almakta olup, segmentasyonun uygulanacağı ilgi alanı (ROI) mor çerçeve ile gösterilmektedir.

Segmentasyon parametreleri belirlendikten sonra analiz edilecek hacim, ilgi alanı (region of interest, ROI) aracılığıyla sınırlandırılır (Şekil 2). ROI, algoritmanın işlem gerçekleştireceği üç boyutlu alanı tanımlar ve segmentasyonun yalnızca bu hacim içinde yürütülmesini sağlar. Bu sınırlandırma, gereksiz anatomik bölgelerin hesaplama sürecine dahil edilmesini engelleyerek işlem verimliliğini artırır. ROI çerçevesi, çok düzlemli görüntüleme pencerelerinde eşzamanlı olarak izlenebilir ve hacimsel ön izleme alanında üç boyutlu olarak konumlandırılır. Bu aşamada amaç, karaciğer parankiminin tamamını kapsayan ancak çevre dokuları minimum düzeyde içeren bir hacim tanımlamaktır. ROI sınırları, üst ve alt düzeyde diyafram ve inferior karaciğer sınırı referans alınarak, lateral düzeyde ise torasik duvar ve komşu organlarla olan ilişki dikkate alınarak ayarlanır. ROI konumlandırması tamamlandıktan sonra otomatik segmentasyon işlemi başlatılmaya hazır hale gelir.



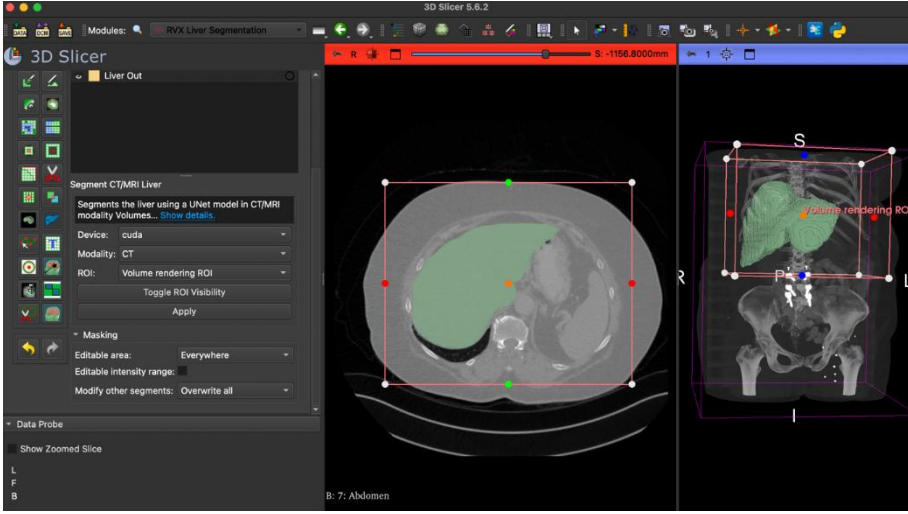
Şekil 2. RVX Liver modülünde segmentasyon öncesi ilgi alanının (ROI) tanımlanması. ROI sınırları aksiyal kesitte ve hacimsel ön izleme penceresinde eşzamanlı olarak görüntülenmekte olup, segmentasyonun uygulanacağı üç boyutlu hacim bu çerçeve ile belirlenmektedir.

ROI konumlandırmasının tamamlanmasının ardından “Apply” komutu ile otomatik segmentasyon süreci başlatılır (Şekil 3). Bu aşamada RVX Liver modülü, seçili BT verisi üzerinde derin öğrenme tabanlı modeli çalıştırarak karaciğer parankimini otomatik olarak tanımlar. İşlem süresi kullanılan donanıma bağlı olarak değişmekle birlikte, GPU destekli sistemlerde segmentasyon kısa süre içerisinde tamamlanmaktadır. Bu bölümde kullanılan Apple MacBook Air M1 işlemcili bir dizüstü bilgisayarda analiz süresi ortalama yaklaşık 30 saniye olarak gözlemlenmiştir. Sürenin kullanılan işlemci ve sistem özelliklerine göre değişebileceği dikkate alınmalıdır; bununla birlikte, yöntem geleneksel manuel ve yarı otomatik tekniklere kıyasla belirgin derecede daha kısa işlem süresi sunmaktadır.

Segmentasyon işlemi tamamlandığında, karaciğer konturu hem kesitsel görüntü üzerinde hem de hacimsel ön izleme alanında görünür hale gelir. Oluşturulan segment, aksiyal, koronal ve sagittal düzlemlerde eşzamanlı olarak incelenmeli ve konturun anatomik sınırlarla uyumu değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede özellikle diyafram ile üst sınır, inferior kenar, sağ böbrek ile olan komşuluk ve mide-duodenum ilişkisi göz önünde bulundurulur. Otomatik segmentasyon çoğu olguda yüksek doğrulukla sonuç verse de, sınır bölgelerinde

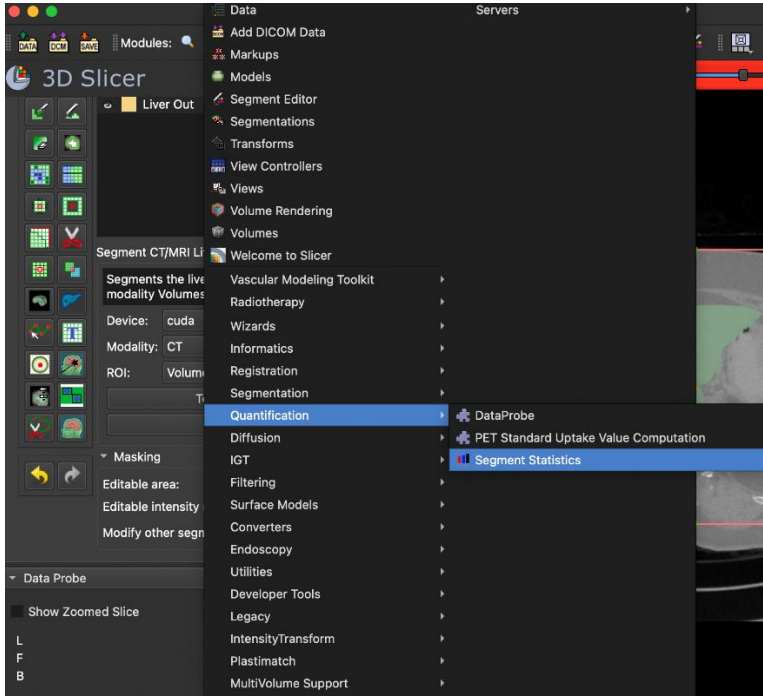
küçük sapmalar gözlenebileceğinden segmentasyon çıktısının görsel olarak doğrulanması önerilir.

Bazı olgularda segmentasyon sınırlarının özellikle ROI ile belirlenen üst bölgelerde dar kalabildiği ve karaciğer kubbesinin tamamının segmente edilemediği görülebilir. Bu tür durumlarda eksik kalan kesitler segment düzenleme araçları kullanılarak manuel olarak eklenebilir veya ROI sınırları genişletilerek segmentasyon işlemi yeniden uygulanabilir. Bununla birlikte, nadir de olsa komşu anatomik yapılar karaciğer parankimi ile benzer yoğunluk özellikleri nedeniyle segment içine dahil edilebilir. Böyle durumlarda segment düzenleme panelinde yer alan silgi aracı kullanılarak karaciğer dışı dokular segmentten çıkarılır.



Şekil 3. RVX Liver modülü kullanılarak elde edilen otomatik karaciğer segmentasyonu. Segmentasyon sonucu aksiyal kesitte yeşil renk ile gösterilmekte; sağ panelde ise hacimsel ön izleme alanında üç boyutlu olarak görüntülenmektedir.

Segmentasyonun anatomik olarak doğrulanmasının ardından total karaciğer hacminin nicel olarak hesaplanmasına geçilir. Bu amaçla 3D Slicer arayüzünde “Quantification” başlığı altında yer alan “Segment Statistics” modülü kullanılır (Şekil 4). Bu modül, oluşturulan segment üzerinden hacim, yüzey alanı ve diğer geometrik parametreleri otomatik olarak hesaplayabilmektedir. Segment Statistics modülü aktive edildiğinde, analiz edilecek segment seçilir ve hesaplama işlemi başlatılır. Yazılım, segment maskesini temel alarak ilgili voksellerin sayısını ve voksellerin boyutunu dikkate alır ve toplam hacmi milimetreküp (mm^3) veya mililitre (mL) cinsinden hesaplar. Bu hesaplama süreci kullanıcıdan ek manuel müdahale gerektirmeksizin tamamlanır ve elde edilen değerler tablo formatında raporlanabilir. Bu aşama, segmentasyon sürecinin nicel çıktısını temsil etmekte olup, total karaciğer hacminin objektif ve tekrarlanabilir biçimde elde edilmesini sağlar.



Şekil 4. 3D Slicer ortamında “Segment Statistics” modülü kullanılarak karaciğer hacminin nicel olarak hesaplanması. Oluşturulan segment üzerinden toplam hacim değeri otomatik olarak hesaplanmakta ve milimetreküp (mm³) veya mililitre (mL) cinsinden raporlanmaktadır.

RVX Liver modülü, karaciğer parankimini sınırlar dahilinde segmente ederken, safra kesesini hacim maskesine dahil etmez. İntraparenkimal portal ve hepatic ven dalları, parankim içinde yer aldıkları için segmentasyon çıktısında doğal olarak yer alır. Ancak ekstrahepatik büyük damarlar (örneğin portal venin karaciğer dışı segmentleri, hepatic venlerin ekstrahepatik kısımları) segmentasyonda maske dışında bırakılır. Bu, kullanıcının manuel müdahalesine gerek kalmadan, RVX Liver’ın varsayılan iş akışı olarak her çıktıda tutarlı biçimde sağlanır.

Bu iş akışı, total karaciğer hacminin standartlaştırılmış ve tekrarlanabilir biçimde elde edilmesini sağlamaktadır. Derin öğrenme tabanlı başlangıç segmentasyonu ile uzman doğrulamasının birleştirilmesi, hem işlem süresini azaltmakta hem de ölçüm güvenilirliğini artırmaktadır. Bu yönüyle RVX Liver modülü, klinik ve araştırma ortamında uygulanabilir bir volümetrik analiz aracı sunmaktadır.

Kaynaklar

- Affane, A., Chetoui, M. A., Lamy, J., Lienemann, G., Peron, R., Beaupaire, P., Dollé, G., Lèbre, M.-A., Magnin, B., & Merveille, O. (2025). The R-Vessel-X Project. *IRBM*, 46(1), 100876.
- Affane, A., Lamy, J., Lebre, M.-A., & Vacavant, A. (2022). Robust deep 3-D architectures based on vascular patterns for liver vessel segmentation. *Informatics in Medicine Unlocked*, 34, 101111. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.101111>
- Arıncı, K., & Elhan, A. (2014). *Anatomi : kemikler, eklemler, kaslar, iç organlar* (5.baskı ed.). Güneş Tıp Kitabevleri.
- Cardoso, M. J., Li, W., Brown, R., Ma, N., Kerfoot, E., Wang, Y., Murrey, B., Myronenko, A., Zhao, C., Yang, D., Nath, V., He, Y., Xu, Z., Hatamizadeh, A., Zhu, W., Liu, Y., Zheng, M., Tang, Y., Yang, I., & Feng, A. (2022). *MONAI: An open-source framework for deep learning in healthcare*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2211.02701>
- Debroux, N., Lienemann, G., Magnin, B., Guyader, C., & Vacavant, A. (2020). *A Time-Dependent Joint Segmentation and Registration Model: Application to Longitudinal Registration of Hepatic DCE-MRI Sequences*. <https://doi.org/10.1109/IPTA50016.2020.9286658>
- Drake, R. L., Paulsen, F., & Waschke, J. (2024). *Gray's anatomy for students, fifth edition*. Elsevier.
- Gross, M., Huber, S., Arora, S., Ze'evi, T., Haider, S. P., Kucukkaya, A. S., Iseke, S., Kuhn, T. N., Gebauer, B., Michallek, F., Dewey, M., Vilgrain, V., Sartoris, R., Ronot, M., Jaffe, A., Strazzabosco, M., Chapiro, J., & Onofrey, J. A. (2024). Automated MRI liver segmentation for anatomical segmentation, liver volumetry, and the extraction of radiomics. *Eur Radiol*, 34(8), 5056-5065. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10495-5>
- Heimann, T., van Ginneken, B., Styner, M. A., Arzhaeva, Y., Aurich, V., Bauer, C., Beck, A., Becker, C., Beichel, R., Bekes, G., Bello, F., Binnig, G., Bischof, H., Bornik, A., Cashman, P. M., Chi, Y., Cordova, A., Dawant, B. M., Fidrich, M., . . . Wolf, I. (2009). Comparison and evaluation of methods for liver segmentation from CT datasets. *IEEE Trans Med Imaging*, 28(8), 1251-1265. <https://doi.org/10.1109/tmi.2009.2013851>
- Huang, Q., Sun, J., Ding, H., Wang, X., & Wang, G. (2018). Robust liver vessel extraction using 3D U-Net with variant dice loss function. *Comput Biol Med*, 101, 153-162. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2018.08.018>
- Jerman, T., Pernus, F., Likar, B., & Spiclin, Z. (2016). Enhancement of Vascular Structures in 3D and 2D Angiographic Images. *IEEE Trans Med Imaging*, 35(9), 2107-2118. <https://doi.org/10.1109/tmi.2016.2550102>

- Kazemier, G., & Lange, J. F. (2002). Anatomy of the liver. In X. Rogiers, H. Bismuth, R. W. Busuttil, D. C. Broering, & D. Azoulay (Eds.), *Split liver transplantation: Theoretical and practical aspects* (pp. 35-45). Steinkopff. https://doi.org/10.1007/978-3-642-57523-5_5
- Kikinis, R., Pieper, S. D., & Vosburgh, K. G. (2014). 3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support. In F. A. Jolesz (Ed.), *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy* (pp. 277-289). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7657-3_19
- Kiuchi, T., Tanaka, K., Ito, T., Oike, F., Ogura, Y., Fujimoto, Y., & Ogawa, K. (2003). Small-for-size graft in living donor liver transplantation: how far should we go? *Liver Transpl*, 9(9), S29-35. <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50198>
- Kodinariya, T. (2024). Machine Learning Application in Liver Disease Prediction. *Journal of Electrical Systems*, 20, 1835-1844. <https://doi.org/10.52783/jes.5448>
- Lamy, J., Pelletier, T., Lienemann, G., Magnin, B., Kerautret, B., Passat, N., Finet, J., & Vacavant, A. (2022). The 3D Slicer RVXLiverSegmentation plug-in for interactive liver anatomy reconstruction from medical images. *Journal of Open Source Software*, 7, 3920. <https://doi.org/10.21105/joss.03920>
- Ronneberger, O., Fischer, P., & Brox, T. (2015). U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In N. Navab, J. Hornegger, W. M. Wells, & A. F. Frangi, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015* Cham.
- Sahin, B., Emirzeoglu, M., Uzun, A., Incesu, L., Bek, Y., Bilgic, S., & Kaplan, S. (2003). Unbiased estimation of the liver volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Eur J Radiol*, 47(2), 164-170. [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(02\)00152-3](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(02)00152-3)
- Schindl, M. J., Millar, A. M., Redhead, D. N., Fearon, K. C., Ross, J. A., Dejong, C. H., Garden, O. J., & Wigmore, S. J. (2006). The adaptive response of the reticuloendothelial system to major liver resection in humans. *Ann Surg*, 243(4), 507-514. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000205826.62911.a7>
- Shoup, M., Gonen, M., D'Angelica, M., Jarnagin, W. R., DeMatteo, R. P., Schwartz, L. H., Tuorto, S., Blumgart, L. H., & Fong, Y. (2003). Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg*, 7(3), 325-330. [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(02\)00370-0](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(02)00370-0)
- Suzuki, K., Epstein, M. L., Kohlbrenner, R., Garg, S., Hori, M., Oto, A., & Baron, R. L. (2011). Quantitative radiology: automated CT liver volumetry

compared with interactive volumetry and manual volumetry. *AJR Am J Roentgenol*, 197(4), W706-712. <https://doi.org/10.2214/ajr.10.5958>

Vauthey, J. N., Chaoui, A., Do, K. A., Bilimoria, M. M., Fenstermacher, M. J., Charnsangavej, C., Hicks, M., Alsfasser, G., Lauwers, G., Hawkins, I. F., & Caridi, J. (2000). Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery*, 127(5), 512-519. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.105294>

Yamanaka, J., Saito, S., & Fujimoto, J. (2007). Impact of preoperative planning using virtual segmental volumetry on liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 31(6), 1249-1255. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9020-8>

Yu, A. C., Mohajer, B., & Eng, J. (2022). External Validation of Deep Learning Algorithms for Radiologic Diagnosis: A Systematic Review. *Radiol Artif Intell*, 4(3), e210064. <https://doi.org/10.1148/ryai.210064>



BÖLÜM 27

Çocuk Hastalarda Konjenital Diş Eksikliğinin Etiyolojisi ve Tedavi Yöntemleri

Enes Bardakçı¹ & Tuba Doğan²

1.Giriş

Diş gelişimi birbirini takip eden sürekli ve ilerleyen aşamalardan oluşur. Odontogenesis sırasında herhangi bir nedenden dolayı meydana gelen bozukluklar diş agenezisine neden olabilir. İntraoral muayenede diş sayısının eksikliği ve radyografik olarak mineralizasyon görülmemesi diş agenezisi ya da konjenital diş eksikliği tanısı konulmasına yardımcı olur. Hipodonti, oligodonti ve anodonti olarak kendini gösteren konjenital diş eksikliği daha çok hipodonti olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

Diş eksikliğinin etyolojisinde enfeksiyon, travma ve ilaçların yanı sıra yaklaşık 120 sendromla ilişkili geni içeren genetik ve çevresel faktörler yer alır. Konjenital diş eksikliği dudak damak yarığı, ektodermal displazi ve Down, Rieger ve Book sendromları gibi bir sendroma bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi sendromdan bağımsız izole olarak ortaya çıkabilir. Sendroma bağlı olmayan konjenital diş eksiklikleri sendroma bağlı olarak meydana gelen diş eksikliklerine göre daha sık ortaya çıkar (2).

Herhangi bir sebeple dişlerinin erken kaybı veya yokluğu çocuklarda fonksiyon, fonasyon ve estetiği olumsuz etkiler. Diş eksiklikleri çocuklarda alveolar kemik seviyesinde azalma, oklüzyon bozuklukları, orofasial yapılar da orantısız büyümenin yanı sıra psikolojik bozukluklara neden olmaktadır (3).

2.KONJENİTAL DİŞ EKSİKLİĞİ

2.1.Konjenital Diş Eksikliğinin Tanımı ve Sınıflandırılması

Dişlerin gelişimi sırasında bir veya daha fazla dişin oluşmamasına bağlı olarak meydana gelen sayı anomalisine konjenital diş eksikliği denir.

Hipodonti: Üçüncü molar dişler hariç beş veya daha az sayıda diş eksikliği meydana gelen sayı anomalisidir

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Harran Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti AD, ORCID ID: 0009-0007-8557-2946

² Öğr. Gör, Harran Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti AD, ORCID ID:0009-0005-4093-7476

Oligodonti: Üçüncü molar dişler hariç altı veya daha fazla sayıda daimi diş eksikliği bulunan sayı anomalisidir.

Anadonti: Tüm dişlerin eksik olması durumudur (4).

2.2.Konjenital Diş Eksikliğinin Genel Özellikleri

- Süt dişleri daimi dişlere göre dental ageneziden daha az etkilenir.
- Birincil dişlenmede meydana gelen bir agenezi çoğunlukla daimi diş dizisini de etkiler (2).
- Konjenital diş eksikliği görülen vakalarda intraoral muayenede var olan dişlerde mikrodonti, ektopik köpek dişi sürmesi, taurodontizm ve peg biçimli üst lateral kesici dişler gibi anomalilere rastlanmıştır.
- Üçüncü büyük azılar dışında en sık eksikliği görülen daimi diş mandibular ikinci premolar ve maxiller lateral dişlerdir.
- Diş eksikliğinin prevalansı popülasyonlara göre değişiklik göstermektedir (5).

3.KONJENİTAL DİŞ EKSİKLİĞİNİN ETYOLOJİSİ

Konjenital diş eksikliği bir sendroma bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi sendromdan bağımsız olarakta ortaya çıkabilir (6).

3.1. Sendroma Bağlı Olmayan Konjenital Diş Eksikliklerinin Etiyolojisi

Sürekli ve ilerleyen aşamalardan oluşan diş gelişimi temel olarak tomurcuk, takke ve çan safhasından oluşur. Diş gelişimi sırasında oral epitelin kalınlaşmasıyla meydana gelen dental lamina alttaki ektomezenkimal dokulara doğru girintiler oluşturarak diş tomurcuğunu meydana getirir.

Daha sonra diş tomurcuğu daha da çoğalarak takke şeklinde bir mine organı oluşturur. Bitişik epitel ve mezenkimal hücrelerin sürekli büyümesi ve farklılaşması, daha sonra sırasıyla mine ve dentine dönüşen ameloblast ve odontoblast hücrelerinin oluşumuna yol açar (1). Diş gelişimi oral epitel ve nöral krestten köken alan ektoderm ve mezodermal dokular arasındaki karşılıklı etkileşimi içeren kompleks bir süreçtir. Bu süreçte ektodermal ve mezodermal dokular arasındaki etkileşimi sağlayan bir dizi sinyal molekülü vardır. Bunlar;

- fibroblast growth factor (Fgf)
- wingless related integration site (Wnt)
- bone morphogenic protein (Bmp)
- hedgehog (Hh)

genetik olarak kontrol edilen bu moleküllerin sağladığı sinyal yollarında meydana gelen aksaklıklar hipodonti ile sonuçlanabilir. Diş gelişiminde rol

oynayan bu sinyal molekülleri üzerinde genetik faktörler etkili olduğundan diş agenezisinde rol oynayan genler belirlenmeye çalışılmıştır. Yapılan çalışmalar MSX1, PAX9, AXIN2, EDA, SPRY2, TGFA, SPRY4, WNT10A, FGF3, FGF10, FGFR2 ve BMP4 dahil olmak üzere 300'den fazla genin diş gelişimi ve diş morfogenezinde rol oynadığını ortaya koymuştur (7).

3.1.1. Sendroma Bağlı Olmayan Konjenital Diş Eksikliklerinde Rol Oynayan Genler

MSX 1

Sendroma bağlı olmayan konjenital diş eksikliğine sebep olarak gösterilen ilk gen msx 1 genidir. Msx 1 genindeki mutasyonlar diş gelişiminin başlangıç evrelerinde etkili olarak mandibular ikinci premolar ve üçüncü büyük azı dişlerinde ageneziye sebep olmaktadır 4. kromozom üzerinde bulunan bir dna bağlayıcı proteini kodlayan msx 1 geninin kodladığı protein diş gelişiminin başlangıç safhasında diş gelişimini başlatmak için gerekli olan gen ekspresyonunu düzenler. Msx 1 genindeki mutasyonlar otozomal dominant kalıtım gösterir ve ailesel agenezi ile sonuçlanır (8).



Şekil 1. Alt çene ikinci premolarlarının agenezisi olan 13 yaşındaki bir hastanın panoramik radyografisi. Oklar kalıcı diş agenezisi bölgelerini göstermektedir(6).

PAX 9

Pax 9 mutasyonları odontogeneziste diş tomurcuğu etrafında yoğunlaşma gösteren mezenşim üzerinde etkilidir. PAX 9 mutasyonları dişlerde sayı anomalilerinin yanı sıra konum ve biçim anomalilerine de sebep olmaktadır. PAX9 mutasyonları ikinci azı dişleri, ikinci premolar ve mandibular kesici dişlerin agenezisine sebep olabilirler (8).



Şekil 2. Üst ve alt ikinci premolar, alt sol kalıcı ikinci molar ve alt sağ lateral kesici diş eksikliği olan 14 yaşında bir hastanın panoramik radyografisi. Oklar kalıcı diş eksikliğinin olduğu yerleri göstermektedir (6).

WNT10 A

İzole oligodonti ve hafif ektodermal displazili hastaların yarısından fazlasında wnt 10A mutasyonları vardır. Wnt 10 A mutasyonları diş gelişiminin tomurcuk aşamasına etki eder (9).

AXIN 2 (Eksen inhibitörü 2)

AXIN 2 diş gelişimi sırasında dental papilla mezenşiminde ve mine düğümlerinde yoğun bir şekilde eksprese edilmesi Axin2'nin diş oluşumunu düzenlemede rol oynadığını ortaya koymaktadır. Somatik AXIN2 mutasyonları aynı zamanda cilt, gastrointestinal, karaciğer ve yumurtalık kanserlerinde tespit edilmiştir (9).

EKTODİSPLAZİN A (EDA)

X'e bağlı hipohidrotik ektodermal displazi den sorumlu gen EDA' dır. EDA'daki mutasyonların çoğunu ekson 1,3 ve 5'te lokalize olan nokta mutasyonları oluşturur. EDA mutasyonlarına bağlı hipodonti görülen alileler araştırıldığında EDA'nın X' e bağlı çekinik olarak aktarılan bir gen olduğu görülmüştür (9).

3.2. Sendroma Bağlı Konjenital Diş Eksikliklerinin Etyolojisi

3.2.1.Konjenital Diş Eksikliği Görülen Sendromlar

EKTODERMAL DİSPLAZİ

Ektodermal displazi, saç, diş, tırnak, cilt ve ter bezleri dahil olmak üzere iki veya daha fazla anormal şekilde gelişmiş ektoderm kökenli yapıyla ilişkili genetik hastalıktır. Ektodisplazin A genindeki mutasyonlar hipohidrotik ektodermal displaziye sebep olmaktadır(10). Klinik olarak hidrotik ve hipohidrotik iki farklı şekilde görülmektedir. Clouston tarafından tanımlanan

hidrotik form dişleri, saçları ve tırnakları etkiler. Ter bezlerini genellikle etkilemez ve otozomal genlerle kalıtım gösterir.Ektodermal displazinin klinik olarak en sık görülen tipi hipohidrotik formudur. Christ-Siemens-Touraine Sendromu olarakta adlandırılır. Hipohidrotik ektodermal displazi X'e bağlı otozomal resesif veya otozomal dominant olarak kalıtım gösterir. Hipohidrotik (anhidrotik)ektodermal displazi; hipodonti , ter bezlerinin hipoplazisi ve hipotrikozis (seyrek saç) klinik üçlüsü ile karakterizedir (11).

İnspeksiyonla muayenede hastalarda periorbital koyu halkalar,kaş,kirpik ve saçların seyrekliği,orta yüz hipoplazisi,ellerin avuç içinde ve ayak tabanındaki deride hiperkeratoz ve tırnaklarda gelişim bozuklukları görülebilir. Ektodermal displazili hastaların dental anomalileri hipodontiden nadirde olsa kalıcı dişlerin tümünün yokluğunu içeren şiddetli forma kadar uzanır. Ağızda var olan dişler genellikle konik şekillidir.Diş eksiklileri hastalarda dikey boyut kaybına neden olarak yaşlı yüz görünümünün ortaya çıkmasına neden olmaktadır (11).



Şekil 3.Ektodermal displazili hastanın ekstraoral görünümü (12)



Şekil 4.Ektodermal displazili hastanın avuç içi ve ayak tabanındaki hiperkeratotik lezyonlar (13)

VAN DER WOUDE SENDROMU

Dudak damak yarıkları ve hipodonti ile ilişkili otozomal dominant karakterli bir sendromdur. Van der Woude Sendromlu bireylerde interferon düzenleyici

faktör 6'daki mutasyonlar tespit edilmiştir. IRF6, kaynaşan palatal çukurlukların medial kenarları, diş tomurcukları, kıl folikülleri ve deri dahil olmak üzere çeşitli embriyonik kraniyofasiyal dokularda yüksek oranda ifade edilen bir transkripsiyon faktörünü kodlar (9).

İNKONTİNANSİYA PİGMENTİ



Şekil 5. 5 yaşında inkontinensiya pigmentine sahip hasta (14) (A) hiperpigmente cilt lezyonları, (B) ağız-içi görüntüsü, (C) panoramik radyograf (konik dişler ve diş eksiklikleri)

Ektodermal displaziye ek olarak oküler ve merkezi sinir sistemi anomalileri durumu olarak sınıflandırılan nadir bir multisistem bozukluğudur. İnkontinansiya pigmenti, NEMO genindeki mutasyonlar nedeniyle X'e bağlı dominant bir bozukluktur. Çoğunlukla, mutasyona sahip erkekler genellikle gebelik boyunca hayatta kalamadığı için kadınlar etkilenir. İnkontinansiya pigmentinin intraoral bulguları arasında oligodonti, mikrodonti ve posterior daimi dişlerde ekstra kuspları, gecikmiş diş sürmesi ve/veya taurodontizm yer alır (9).

WİTKOP SENDROMU

Ektodermal displazinin bir çeşidi olan witkop sendromu diş ve tırnak sendromu olarak bilinir. Witkop sendromunda msx 1 geninde meydana gelen mutasyonlar daha çok maxiller keser, kanin ve ikinci molar dişlerde eksikliklere neden olur. Witkop sendromlu hastalarda görülen saç defektleri sendromla ilişkilili değildir. Alopesi ve hipotrikozis bu tür hastalarda görülmez. Diş agenezisinin şiddeti x e bağlı hipohidrotik ektodermal displazi kadar değildir (15).



Şekil 6. Witkop sendromlu hastanın el ayak ve ağız içi görüntüsü (15)

DUDAK DAMAK YARIĞI

Dudak damak yarığı maxiller ve medial nasal çıkıntuların veya palatal çıkıntuların arasındaki birleşmenin başarısız olması sonucu tek taraflı veya çift taraflı olarak meydana gelebilen, sık görülen bir konjenital anomalidir.

Dudak damak yarıklı hastalarda sol taraf sağ tarafa daha çok etkilenmektedir. Yarık oluşan tarafta hipodonti oluşma ihtimali yarık olmayan tarafa göre daha fazladır. Ayrıca yarık oluşan tarafta üst lateral kesici dişlerin agenezisinin oluşma ihtimali daha yüksektir (16).

DOWN SENDROMU (TRİZOMİ 21)

Dünya çapında sık görülen kromozom anomalilerinden biri olan Down sendromu, çeşitli konjenital malformasyonlar, kranio ve dentofasial anomaliler ile karakterizedir. Down sendromlu bireylerde görülen orofasial bozukluklar arasında makroglossia, çiğneme sorunları, ağızdan nefes alma, tıkaçıcı uyku apnesi, bruksizm, gecikmiş veya ektopik diş sürmesi, şekil bozukluğu olan dişler, taurodontizm, mikrodonti, gömülü dişler, diş transpozisyonları, maloklüzyonlar, diş agenezisi ve supernumerer dişler yer alır. Aynı zamanda oral hijyen eksikliği sebebiyle periodontal hastalık düzeyleri yüksek bireylerdir. Fakat yaşlılarına göre çürük oranları düşüktür. Down sendromlu bireylerde en sık görülen diş anomalisi hipodontidir. Down sendromlu bireylerin diş eksikliğinde hem çevresel hem de genetik faktörlerin rolü vardır (17).

4.ÇOCUK HASTALARDA KONJENİTAL DİŞ EKSİKLİĞİNİN TEDAVİ YÖNTEMLER

4.1.Hareketli Protezler

Herhangi bir sebeple süt dişlerinin erken kaybı veya yokluğu çocuklarda fonksiyon, fonasyon ve estetiği olumsuz etkiler. Diş eksiklikleri çocuklarda alveolar kemik seviyesinde azalma, oklüzyon bozuklukları, orofasial yapılarda orantısız büyümenin yanı sıra psikolojik bozukluklara neden olmaktadır. Bu komplikasyonların önüne geçmek, maxilla ve mandibulanın büyüme gelişimi süresince protezde gerekli modifikasyonları yapabilmek, protezlerin kolay takılıp çıkarılması sebebiyle çocuk hastalara yapılan hareketli protezler çocuğun çiğneme ve konuşma fonksiyonunu yerine getirmesini sağlamalı estetik olarak çocuğu tatmin etmeli ve oral yapıların büyüme ve gelişimine engel olmamalıdır. Kısmi veya tam dişsizlik durumlarında çocuklara uygulanan hareketli protezler; tam protezler, hareketli bölümlü protezler ve overdenture protezlerdir (3).

4.1.1. Tam Protezler

Bu protezlerin çocuk hastalardaki tedavi başarısı tartışmalıdır. Ektodermal displazi gibi sistemik bir hastalığın sebep olduğu anodonti vakalarında tercih edilebilir (3).

4.1.2.Hareketli Bölümlü Protezler

Kroşeli veya kroşesiz olarak planlanabilen hareketli bölümlü protezler çeşitli genetik faktörlerin ve kalıtsal hastalıkların neden olduğu hipodonti ve oligodonti vakalarında endikedir (3).



Şekil 7. 11 yaşında ektodermal displaziye sahip çocuk hasta (18)

4.1.3.Overdenture Protezler

Tam dişsiz hastalara yapılan total protezlerin hastaların yaşam kalitesini düşürmesi , çiğneme fonksiyonunu azaltması ve eklem problemlerine neden olması sebebiyle implant destekli protezler olarak tanımlanan overdenture protezleri öne çıkarmıştır. Özellikle mandibulada interforaminal bölgeye yerleştiren iki adet implantın destek alınarak yapıldığı overdenture protezler hastaların yaşam kalitesini büyük oranda artırmaktadır (19).



Şekil 8.Hipohidrotik ektodermal displazi ve anodontisi olan hastanın iki implant üzerine yerleştirilen OT Equator atasmanı (20).



Şekil 9. İmplant destekli protez (20)

4.1.4. Overlay Protezler

Oligodontisi olan bireyler azalmış vertikal yüz sahiptir. Bu durum ağız köşelerinin aşağı doğru sarkması ve mentolabiala sulkusun derinleşmesi olarak kendini gösterir. Zamanla meydana gelen alveolar kret rezorbsiyonun önüne geçmek ve azalmış yüz yüksekliğini artırmak için daimi dental tedavi yapılana kadar oligontili çocuk hastalara yapılan hareketli bölümlü protezler var olan dişlerin konik şekilli olması sebebiyle tutucu olmayabilir. Bu yüzden bu hastalara overdenture protezlerin bir çeşidi olan ve ağızda var olan dişlerden destek alarak yapılan overlay protezler planlanabilir (21).



Şekil 10. Genetik anomali olmayan oligodonti ve mikrodonti olgusuna sahip çocuk hastanın intraoral ve panoramik görüntüsü (22)



Şekil 11. Overlay protezin bitmiş hali (22)

Geleneksel olarak polimetilmetakrilattan yapılan overdenture protezler gelişen teknoloji ile beraber 3D baskı yöntemiyle tek blok olarak üretilir. 3D baskı yöntemiyle üretilen bu monolitik protezler geleneksel olarak üretilen protezlere göre daha yüksek kırılma direncine sahiptir. 3D baskı yöntemiyle üretilen protezlerde tıpkı geleneksel protezler gibi büyüme gelişimle birlikte meydana diş hareketlerini kompanse edebilmek için polimetilmetakrilat ile uyumlanabilir (23).

Overlay protezlerin kullanımı var olan dişlerde çürük riskini artırmaktadır. Bu yüzden hastaya florlu diş macunu önerisinde bulunulmalı ve tedavi sonrası dişler çürük mevcudiyeti açısından takip edilmelidir. Hasta tarafından takip çıkarılan protezler olduğu için tedavinin başarısı açısından çocukların bu protezleri kullanmaları konusunda motive edilmeleri gerekir (23).

4.2. Rezin Bağlı Köprüler

Rezin bağlı köprüler hipodonti olan hastalarda minimal invaziv bir yaklaşım sergileyerek öne çıkan tedavi seçenekleri arasındadır. Rezin bağlı köprü tedavilerinde destek alınacak dişlerde minimum preprasyon yapılarak tutuculuk sağlanır. Hipodontisi olan hastaların var olan dişlerinde mikrodonti olma olasılığının yüksek olması ve rezin bağlı köprülerin tutunacak yüzey alanlarını azaltmasına rağmen başarı oranını etkilememiştir (24).

Ön bölgedeki diş eksikliklerinde implant tedavisinin endike olmadığı hasta gruplarında konservatif bir tedavi olan rezin bağlı köprülerde destek olarak seçilecek dişler periodontal olarak sağlıklı ve yeterli klinik kron boyuna sahip olmalıdır. Bu köprüler rezin bağlı simanlar kullanılarak mineye bağlandığı için destek dişlerde mine mevcudiyeti tedavi başarısını büyük oranda etkilemektedir (25).



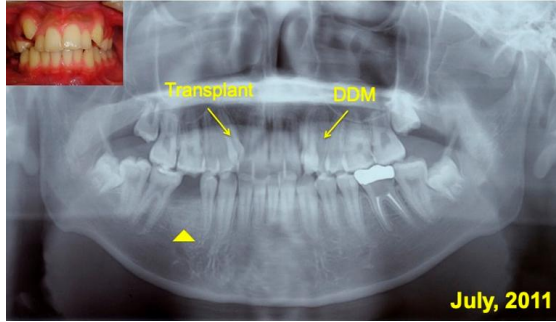
Şekil 12. Üst orta keser diş eksikliğinin geçici olarak fiberle güçlendirilmiş adeziv köprü ile restorasyonu (26)

4.3. Ototransplantasyon

Diş ototransplantasyonu eksik veya restore edilemeyen dişlerin yerine cerrahi yöntemlerle uygun görülen başka bir dişin yerleştirilmesi işlemidir. Diş ototransplantasyonunun başarısı yerleştirilen dişin periodontal ligament hücrelerinin canlılığını sürdürmesine ve dişin revaskülerize olmasına bağlıdır. Revaskülarizasyon kök gelişimini tamamlamamış dişlerde tamamlamış dişlere oranla daha başarılıdır. Kök gelişimini tamamlamış matür dişlerde kök kanal tedavisi sonrası ototransplantasyon tedavisi daha uygundur (27).

Diş ototransplantasyonu dental travma veya agenezi sebebiyle diş eksikliği bulunan çocuk hastalarda alveolar kemik yüksekliğini koruyan ve alveolar bölgedeki kemik yapımını destekler. Pulpa nekrozu ve enfeksiyonu, replasman rezorpsiyonu ve kök gelişimi eksikliği ototransplantasyon tedavisinin başarısız sonuçları arasındadır (28).

16 yaşında erkek hastanın 45 nolu dişinin konjenital eksikliğinin maxiller darlık sebebiyle ortodonti tarafından da uygun görülen maksiller premolar dişin ototransplantasyonu ile tedavisi şekil 13, 14 ,15 ,16 ve 17 de gösterilmiştir (27).



Şekil 13. Ortodontik tedaviden önce panoramik X-ray fotoğrafı ve ağız içi ilk görünüm. Transplant için #14 ve pDDM için #24'ü gösteren oklar. Doğuştan eksik dişi (#45) gösteren ok

4.4. İmplant Tedavisi

Çocuk hastalarda standart dental implantlar ankiloz dişler gibi davranarak çenelerin büyüme ve gelişimine uyum göstermeyip infrapozisyonda kaldığı için tavsiye edilmemektedir. Ancak yapılan çalışmalar çocuklara uygulanan mini implantların çenelerin büyüme gelişimine engel olmadığını ortaya koymuştur (29).

Komşu dişlere göre infra pozisyonda kaldığı için tam dişsiz çocuk hastalarda implant tedavisi daha uygundur. Mandibular anterior bölgede büyüme ve gelişim transversal yönde 6-24 ay arasında sonlandığı simfiz bölgesinde büyümenin sagittal yönde devam ettiği için özellikle hipohidrotik ektodermal displazili hastalarda mandibular kaninlerin olduğu bölgeye uygulanan iki adet implant sonrası yapılan overdenture protezler fonasyon, yüz görünümü, yaşam konforu ve çiğneme fonksiyonunun geri kazandırılması için uygun bir tedavi seçeneğidir (20).

5. Sonuç

Konjenital diş eksikliğinin etyolojisi multifaktöriyeldir. Diş gelişimin başlangıç aşamasında herhangi bir genetik ve çevresel faktöre bağlı meydana gelebileceği gibi bir sendroma bağlı olarak meydana gelebilir. Konjenital diş eksikliği sonucu tedavi edilmeyen çocuklarda azalmış alt yüz yüksekliği, çene darlığı, konuşma bozuklukları ve psikolojik problemler meydana gelmektedir. Oluşabilecek olumsuz durumların önüne geçmek amacıyla konjenital diş eksikliğinin tedavisi mümkün olan en kısa sürede tamamlanmalıdır. Çocuk hastalara uygulanacak olan konjenital diş eksikliği tedavilerinde diş hekimliğinin pedodonti, protez ortodonti ve çene cerrahi bölümlerinin ortak görüşünü içeren multidisipliner bir tedavi yaklaşımı içerisinde olunmalıdır. Çocuk hastalara uygulanacak olan bu tedaviler daimi dental tedavi yapılarına kadar çenelerin büyüme ve gelişimine aynı zamanda dişlerin hareketine izin verecek şekilde planlanmalıdır. Çocuk hastalar tedavi süresince altı aylık aralıklarla takip edilmeli ve oral hijyen konusunda motive edilmelidir.

Kaynaklar

1. Fauzi NH, Ardini YD, Zainuddin Z, Lestari W. (2018).A review on non-syndromic tooth agenesis associated with PAX9 mutations. *Jpn Dent Sci Rev.*54(1):30-36.
2. Rakhshan V. (2015). Congenitally missing teeth (hypodontia): A review of the literature concerning the etiology, prevalence, risk factors, patterns and treatment. *Dent Res J.*12(1):1-13.
3. Dimova-Gabrovska, M., Dimitrova, D., & Mitronin, V.A. (2018). Removable prosthetic treatment in children-literature review. *Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers.*,24(3), 2172-2176.
4. Fekonja, A. (2013). Hypodontia Prevalence over Four Decades in a Slovenian Population. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry.* 27(1), 37–43.
5. Nadolinski M, Schlenz MA, Rahman A, Krämer N, Schulz-Weidner N. (2023).A comparative retrospective study on the prevalence and therapeutic treatment of dental agenesis between healthy children and children with systemic disease or congenital malformation. *BMC Pediatr.* 23(1):322.
6. Ritwik P, Patterson KK. (2018). Diagnosis of Tooth Agenesis in Childhood and Risk for Neoplasms in Adulthood. *Ochsner J.* 18(4):345-350.
- 7 Al-Ani AH, Antoun JS, Thomson WM, Merriman TR, Farella M. (2017). Hypodontia: An Update on Its Etiology, Classification, and Clinical Management. *Biomed Res Int.*9378325.
8. Ravi V, Murashima-Suginami A, Kiso H, Tokita Y, Huang CL, Bessho K, Takagi J, Sugai M, Tabata Y, Takahashi K. (2023). Advances in tooth agenesis and tooth regeneration. *Regen Ther.*3;22:160-168.
9. Ye X, Attaie AB. (2016). Genetic Basis of Nonsyndromic and Syndromic Tooth Agenesis. *J Pediatr Genet.*5(4):198-208.
10. Wang Y, Zhang C, Zhou B, Hui L, Zheng L, Chen X, Wang S, Yang L, Hao S, Zhang Q. (2022). Three Variants Affecting Exon 1 of Ectodysplasin A Cause X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: Clinical and Molecular Characteristics. *Front Genet.* 6;13:916340.
11. Grover, R., & Mehra, M. (2015). Prosthodontic management of children with ectodermal dysplasia: review of literature. *Dentistry.*5(340), 2161-1122.
12. Baygın Ö, Ülker E, Tulunoğlu Ö. (2009). Ektodermal Displazi:Dört Olgu Bildirimi. *GÜ Diş Hek Fak Derg .*26(1):59-65
13. Doğan MS,Ataş O,Yavuz İ,Tekin S. (2019). Ektodermal Displazili Olgularda Klinik ve Radyolojik Bulguların İncelenmesi *Fırat Tıp Dergisi.* 24(2): 085-088

14. Sarı, A.Çelik, S.(2017). Incontinentia pigmenti: olgu bildirimi ve 5 yıllık takip. *Acta Odontologica Turcica*.34(3), 109-112.
15. Arora V, Agrawal KK, Mishra A, Chandra A.(2016).Witkop's syndrome: A case report. *J Oral Biol Craniofac Res*.6(1):79-81.
16. Jamilian A, Lucchese A, Darnahal A, Kamali Z, Perillo L.(2016). Cleft sidedness and congenitally missing teeth in patients with cleft lip and palate patients. *Prog Orthod*. 17:14.
17. Palaska, P. K., & Antonarakis, G. S. (2016). Prevalence and patterns of permanent tooth agenesis in individuals with Down syndrome: a meta-analysis. *European Journal of Oral Sciences*, .124(4), 317–328.
18. Bolaca A, Demirciler Mİ, Gültekin Kuru A. (2023).Ektodermal Displazili Çocuk Hastaların Protetik Tedavisi: İki Olgu Sunumu. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 17(6):501-5
19. Kern JS, Kern T, Wolfart S, Heussen N.(2016). A systematic review and meta-analysis of removable and fixed implant-supported prostheses in edentulous jaws: post-loading implant loss. *Clin Oral Implants Res*. 27(2):174-95.
20. Montanari M, Grande F, Lepidi L, Piana G, Catapano S.(2023). Rehabilitation with implant-supported overdentures in preteens patients with ectodermal dysplasia: A cohort study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 25(6):1187-1196.
21. Hekmatfar S, Jafari K, Meshki R, Badakhsh S.(2012). Dental management of ectodermal dysplasia: two clinical case reports. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 6(3):108-12.
22. Özçelik C, Türkoğlu MO, Ayhan H. (2020). Genetik Anomalisi Olmayan Oligodonti ve Mikrodonti Olgusuna Tedavi Yaklaşımı: Olgu Sunumu *Journal of Medical Sciences* 1(5) 59-66
23. Krishnamurthy DM, Singh R, Mistry G.(2021). Interim three-dimensional printed overlay prosthesis for an adolescent patient with oligodontia. *J Indian Prosthodont Soc*. 21(3):304-307.
24. Anweigi L, Azam A, Mata C, AlMadi E, Alsaleh S, Aldegheishem A.(2020). Resin bonded bridges in patients with hypodontia: Clinical performance over a 7 year observation period. *Saudi Dent J*. 32(5):255-261.
- 25 Abuzar M, Locke J, Burt G, Clausen G, Escobar K.(2018).Longevity of anterior resin-bonded bridges: survival rates of two tooth preparation designs. *Aust Dent J*. 16.
26. Üstün Y, Demirbuğa S, Ülker M. (2010).Üst Orta Keser Diş Eksikliğinin Geçici Olarak Fiberle Güçlendirilmiş Adeziv Köprü ile Restorasyonu: Vaka Raporu.*Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* .19(3) 209-215.

27. Murata M, Nakanishi Y, Kusano K, Hirose Y, Tazaki J, Akazawa T, Mizoguchi I. (2022). Immediate Tooth Autotransplantation with Root Canal Filling and Partially Demineralized Dentin/Cementum Matrix into Congenital Missing Tooth Region. *J Funct Biomater.* 13(2):82.
28. Kafourou V, Tong HJ, Day P, Houghton N, Spencer RJ, Duggal M.(2017). Outcomes and prognostic factors that influence the success of tooth autotransplantation in children and adolescents. *Dent Traumatol.* 33(5):393-399.
29. Cezar Pomini M, Postiglione Buhner Samra A, Regina Fischborn A, Antônio Kozłowski Junior V, Bucholdz Teixeira Alves F.(2021). The use of mini-implants for provisional prosthetic rehabilitation in growing patients: a critical review. *J Prosthodont Res.* 65(1):19-2



BÖLÜM 28

Çocuk Diş Hekimliğinde Minimal İnvaziv Tedavi Yaklaşımları

Enes Bardakçı¹ & Mehmet Ali Arslanparçası²

1. GİRİŞ

Son yıllarda modern diş hekimliğinin önemli amaçlarından olan, çürük riskini azaltmaya yönelik koruyucu uygulamalar ve diş yapılarının mümkün olan en az müdahaleyle korunması amacıyla non-invaziv ve minimal invaziv teknikler ön plana çıkmıştır (Jo E. Frencken et al., 2012).

Minimal invaziv diş hekimliği, diş çürükleri ve diğer dental problemlerin en az doku kaybıyla tedavisini amaçlayan çağdaş bir yaklaşımdır. Bu yöntem, dişlerin doğal yapısını koruyarak, çürük lezyonlarını öncelikle koruyucu ve biyolojik yöntemlerle yönetir. Günümüzde adeziv materyallerin ve tanı teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte, özellikle çocuk diş hekimliğinde minimal invaziv tedaviler giderek yaygınlaşmaktadır.

Bu yaklaşım, mine ve dentin dokularını gereksiz yere uzaklaştırmaktan kaçınır, başlangıç demineralizasyonlarını remineralizasyon yoluyla iyileştirmeyi hedefler. Böylece dişin biyolojik bütünlüğü korunur, restoratif döngü geciktirilir ve uzun dönem ağız sağlığı desteklenir (Alqahtani, Alshihri, Alhumaid, Al Nafaie, & Alnaim, 2025).

Minimal invaziv diş hekimliğinin temel prensipleri şunlardır:

1. Başlangıç aşamasındaki lezyonların remineralizasyonu
2. Karyojenik bakterilerin azaltılması ve demineralizasyonun durdurulması
3. Kaviteyonlu dişlerde minimum madde kaybı ile tedavisi
4. Problemler restorasyonların onarılması veya değiştirilmesi
5. Yeni dental problemlerin oluşumunun engellenmesi

Bu ilkeler doğrultusunda minimal invaziv yaklaşımlar, çocuk hastalarda daha konservatif, biyolojik ve hasta dostu bir tedavi sürecinin uygulanmasına olanak

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Harran Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti AD, ORCID ID: 0009-0007-8557-2946

² Öğr. Gör., Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Diş Protez Teknolojisi, ORCID ID: 0009-0001-2753-2096

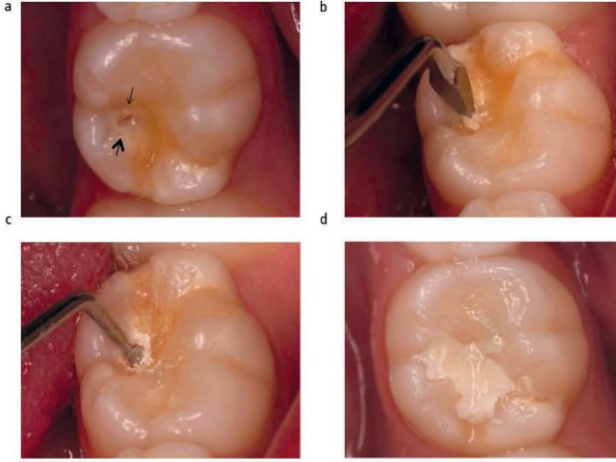
sağlamaktadır (Alp Ünlü, Sengun Berber, Keleş Gülbahçe, & Aykut Yetkiner, 2023).

2. MİNİMAL İNVAZİV DİŞ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

1. Atravmatik Restoratif Tedavi
2. Aşamalı Çürük Uzaklaştırma Yöntemi
3. İnterim Terapötik Restorasyonlar
4. Rezin İnfiltrasyon Tedavisi
5. Mikroabrazyon Tekniği
6. Pit ve Fissür Örtücü Uygulamaları
7. Gümüş Diamin Florür Uygulaması
8. Ozon Tedavisi
9. Kemomekanik Çürük Uzaklaştırma Yöntemleri
10. Air Abrazyon Yöntemi ile Kavite Preparasyonu
11. Lazer ile Kavite Preparasyonu (Alp Ünlü et al., 2023).

2.1 Atravmatik Restoratif Tedavi

ART, minimal invaziv diş hekimliği yaklaşımına dayanan, kavitasyonlu çürük lezyonlarının konservatif tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Yalnızca enfekte olmuş dentin uzaklaştırılır, remineralize olma potansiyeli olan dokular korunur; böylece sağlıklı diş yapısı ve dokusu kaybolmaz. ART'nin en büyük avantajlarından biri, sadece el aletleri ve adeziv materyaller ile uygulanabilmesidir. Elektrik veya ileri teknolojiye ihtiyaç duymaması, yöntemin özellikle kırsal bölgeler ve sınırlı olanaklı ortamlar için uygun olmasını sağlar. Döner aletlerin ses ve titreşim yaratmaması, çoğu vakada lokal anestezi gerektirmemesi, dental anksiyetesi olan çocuklar ve işbirliği sınırlı hastalar için ART'yi ideal kılar. Buna karşın, el aletlerinin sınırlılıkları bazı dezavantajlar da getirir: Erişimi zor çürüklerde uygulama güçleşir, manuel çalışma uzun sürer ve uygulayıcıyı yorar, bu da tedavi süresini uzatabilir (Küçük & Eden, 2023).



Şekil 1. ART restorasyon aşamaları:

- a) dentinde küçük kavite
- b) kavite açıklığı ART açıcı aleti ile genişletilir. Zayıf mine çıkarılır
- c) kavite açıklığı artık küçük ekskavatörün girebileceği ve yumuşak, çürümüş dokuyu çıkarabileceği kadar büyüktür
- d) bitmiş ART dolgu restorasyonu (J. E. Frencken, 2017).

2.2 Aşamalı Çürük Uzaklaştırma Yöntemi

Aşamalı çürük uzaklaştırma, minimal invaziv bir yaklaşım olarak çürük lezyonlarını kademeli temizleyip, remineralizasyonu desteklemeyi amaçlar. İlk aşamada, kavitenin yüzeyel kısmındaki enfekte dentin uzaklaştırılır, pulpa yakınındaki derin dentin ise bırakılır ve genellikle $\text{Ca}(\text{OH})_2$ içeren liner ile örtülüp üzerine geçici cam iyonomer restorasyon yapılır. Bu süreç, pulpanın korunmasını, tersiyer dentin oluşumunu ve kalan dentinin remineralizasyonunu sağlar (Hernández-Gatón et al., 2015).

İkinci aşamada ise, genellikle 6–12 ay sonra geçici restoratif materyal uzaklaştırılır, kalan çürük dentin tamamen temizlenir ve dış kalıcı bir restoratif materyal ile restore edilir. Bu yaklaşım, özellikle derin dentin çürüklerinde pulpa ekspozisyonu riskini azaltarak, vital pulpanın korunmasına katkı sağlamaktadır (Çolak & Uğurlu, 2015).

2.3 İnterim Terapötik Restorasyonlar

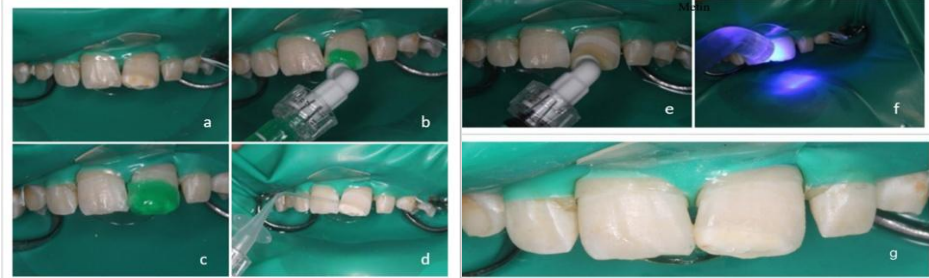
İnterim Terapötik Restorasyonlar (ITR), ideal diş tedavisinin yapılamadığı durumlarda tercih edilen minimal invaziv bir yaklaşımdır. Bu durumlar; non-kooperatif hastalar, özel sağlık gereksinimi olan bireyler veya konvansiyonel restoratif işlemlerin uygulanamadığı klinik koşullar olabilir. ITR, çürüğün aktifliğini kontrol altına almayı ve oral ortamı stabilize etmeyi amaçlayan etkili bir geçici tedavi sunar (De Amorim et al., 2018).

ART yöntemine benzer teknik ve materyaller kullanılır; genellikle cam iyonomer siman (GIC) tercih edilir. GIC'nin flor salınımı, karyojenik bakterileri azaltarak ağız florasının dengelenmesine katkı sağlar. ITR ile tedavi edilen dişlerin, uygulamadan sonraki yaklaşık altı ay içinde kalıcı restorasyonlarla yönetilmesi önerilir. Bu süre zarfında mikrobiyal yük tamamen kontrol altına alınmadan restorasyon yapılması, tedavi başarısını olumsuz etkileyebilir (Saber, El-Housseiny, & Alamoudi, 2019).

2.4 Rezin İnfiltrasyon Tedavisi

Rezin infiltrasyon tedavisi, düşük viskoziteli, ışıkla polimerize olan bir rezin materyalinin asitle pürüzlendirilmiş mine yüzeyine nüfuz etmesine dayanır. İnfiltrant, mine içindeki mikroporöz yapıyı doldurarak kaybolan mineral dokunun yerini alır ve lezyonun ilerlemesini durdurur; böylece erken evre mine çürükleri kavite oluşmadan kontrol altına alınır.

Rezin infiltrantın temel özellikleri arasında; hidrofilik ve bakteriyostatik yapı, düşük viskozite, yüksek yüzey aktivitesi, toksik olmama, mekanik ve kimyasal direnç, estetik kabul edilebilirlik ve yüksek penetrasyon kapasitesi yer alır. Düşük viskozite, yüksek yüzey gerilimi ve mine ile düşük temas açısı, infiltrantın lezyon içine etkin nüfuzunu sağlar. Kılcal kuvvetlerle derinlemesine penetre olan rezin, yüzeyde değil lezyon içinde bir bariyer oluşturarak çürük progresyonunu engeller (Ekiz & Odabaş, 2015).



Şekil 2. Rezin infiltrasyon uygulama aşamaları;

- a) lastik örtü (rubber dam) ile izolasyon
- b) aşındırma şırıngası ile asit uygulaması
- c) asit uygulaması sonrası diş yüzeyinin görünümü
- d) etanol uygulaması ile yüzeyin kurutulması
- e) rezin infiltrant uygulaması
- f) ışık ile polimerizasyon
- g) tedavi sonrası klinik görünüm (Altan & Yılmaz, 2023).

2.5 Mikroabrazyon Tekniği

Mine mikroabrazyonu, mine hipoplazisi, amelogenesis imperfecta ve florozis gibi gelişimsel defektlerden kaynaklanan içsel renklenme ve yüzey düzensizliklerinin tedavisinde kullanılan minimal invaziv bir estetik yöntemdir. Bu teknik, mine yüzeyindeki lekelerin ve defektlerin kontrollü olarak uzaklaştırılmasını sağlar (Blanchet, Camoin, Tardieu, & Jacquot, 2023).

Uygulamada düşük devirli mikromotor ve lastik frez kullanılarak, %37 fosforik asit-pomza veya %6 HCl-silika kombinasyonu gibi asidik ve aşındırıcı ajanlar mine yüzeyine uygulanır. Böylece gözenekli mine ve yüzeye tutunmuş lekeler giderilerek daha homojen ve parlak bir yüzey elde edilir.

Mine mikroabrazyonu, içsel renklenmelerin tedavisinde çoğu zaman ilk tercih edilen yöntemdir. Opak ve kahverengi lekeleri etkin şekilde giderir, yüzey düzensizliklerini azaltır ve gerekli olduğunda dış beyazlatma tedavileri ile kombinlenerek estetik sonuçları iyileştirir (Pini, 2015).

2.6 Pit ve Fissür Örtücü Uygulamaları

Pit ve fissür örtücüler, ara yüzeylerde çürük bulunmayan ancak pit ve fissürlerde çürük şüphesi veya başlangıç çürüğü olan dişlerde, dar ve derin morfolojili dişlerde veya lingual pit içeren kesici dişlerde önemli koruyucu fayda sağlar. Ayrıca oral hijyenin yetersiz olduğu, çürük insidansının yüksek veya ağız kuruluğu gibi sistemik durumları olan bireylerde etkili bir tedavi seçeneğidir (Ünlüenç & Bolgöl, 2020).

İdeal bir fissür örtücüde bulunması beklenen özellikler:

- Fissür örtücülerin, vücut ve ağız dokuları için zararlı olmaması ve biyouyumlu karakterde olması gerekir.
- Ağız sıvılarının etkisiyle bozulmamalı ve çözünmeye karşı dayanıklı olmalıdır.
- Derin fissürlere ulaşabilecek akışkanlık ve düşük viskoziteye sahip olmalıdır.
- Ağız içindeki mekanik yük ve basınçlara karşı direnç göstermelidir.
- Sertleşme sürecinde boyut değişikliği yaşamamalıdır.
- Termal ve mekanik özellikleri, mine dokusuna yakın olmalıdır.
- Uygulama süreci pratik ve hızlı olmalıdır.
- Farklı sıvı ve iyonlara karşı geçirgenliği sınırlı olmalıdır.
- Ağız içinde uzun süre kalabilmeli ve etkisini sürdürebilmelidir (Alkiş & Akar, 2023).

2.7 Gümüş Diamin Florür Uygulaması

Gümüş diamin florür (GDF), florür ve gümüş iyonlarını içeren, alkali karakterde ve topikal uygulanan bir solüsyondur. Gümüş antimikrobiyal, florür ise çürük önleyici özellikleriyle uzun yıllardır kullanılmaktadır. Birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki sağlayarak mevcut çürük lezyonlarının ilerlemesini durdurur ve yeni çürük oluşumunu engeller (Ballıkaya & Çehreli, 2020).

Gümüş Diamin Florürün Etki Mekanizması

GDF'nin çürük sürecine müdahalesi dört ana başlıkta özetlenebilir:

1. Çürük lezyonlarının ilerlemesini durdurma ve yeni çürüğü önleme
2. Geniş spektrumlu antibakteriyel etki
3. Mine ve dentinde demineralizasyonu inhibe ederek remineralizasyonu artırma
4. Kollajenaz enzimini inhibe ederek dentin kollajen matrisinin yıkımını önleme (Uçar & Akyıldız, 2022).

Klinik Uygulama Prosedürü

Hazırlık ve izolasyon: Dişin izole edilmesi için ideal olarak rubber dam, yoksa pamuk ruloları ve diş eti üzerine vazelin yeterlidir.

Uygulama: GDF, mikrofirça ile diş yüzeyine uygulanır ve 1–3 dakika bekletilir. Ardından mikrofirça ile potasyum iyodür (KI) uygulanır; beyaz çökelti renk değişene kadar işlem tekrarlanır.

Takip: Yüzeysel dentin etkilenmiş çürüklerde, uygulamadan 1–2 hafta sonra klinik kontrol yapılır. Gerekirse GDF tekrarlanır ve etkinliğin sürdürülmesi için altı aylık aralıklarla uygulama önerilmektedir (Karahana & EliAçık, 2021).

2.8 Ozon Tedavisi

Ozon (O₃), üç oksijen atomunun birleşmesiyle oluşan, mavi renkte ve keskin kokulu bir gazdır. Ultraviyole ışınlarını absorbe etme özelliği sayesinde canlıları zararlı radyasyondan koruyan doğal bir bariyer görevi görür. Tıbbi alanda kullanımı 1856'da ameliyathanelerde dezenfeksiyon amacıyla başlamış, 1870'te kanın saflaştırılmasında uygulanmıştır. Diş hekimliğinde ise ozonun kullanımı 1920'li yıllarda İsviçreli diş hekimi Dr. Edwin Parr tarafından dezenfeksiyon amacıyla başlatılmıştır. Günümüzde ozon, hem tıp hem de diş hekimliğinde güçlü antimikrobiyal etki, dolaşımı artırma ve bağışıklık sistemini destekleme özellikleri ile yaygın olarak kullanılmaktadır (Sarı, 2022).

Ozonun etki mekanizması, güçlü oksidasyon reaksiyonları ile mikroorganizmaların hücre duvarlarını ve zarlarını tahrip etmesine dayanır. Çürük lezyonlarında, bakterilerin oluşturduğu koruyucu protein tabakasını

ortadan kaldırır, patojen mikroorganizmaları elimine eder ve bakteriyel yükün azalmasına katkı sağlar. Bu süreç, mineral kaybının durmasını ve remineralizasyonun teşvik edilmesini sağlar (Atabek, 2014).

Ozon uygulamasının avantajlarından biri, kavite dezenfeksiyonu sonrası işlem bölgesinde kalıntı bırakmamasıdır. Bu özellik, restoratif işlemler öncesinde alanın temiz kalmasını sağlar ve iyileşme sürecini hızlandırarak enfeksiyon riskini azaltır (Dinç, 2012). Kavitasyon oluşmamış mine çürüklerinde, ozon dentin tübüllerini açar, kalsiyum ve fosfat iyonlarının lezyon derinliklerine ulaşmasını kolaylaştırır ve aktif lezyonları inaktif hâle getirir. Böylece remineralize olmuş diş dokusu yeni asit ataklarına karşı daha dirençli olur (Boztaş & Ömürlü, 2015).

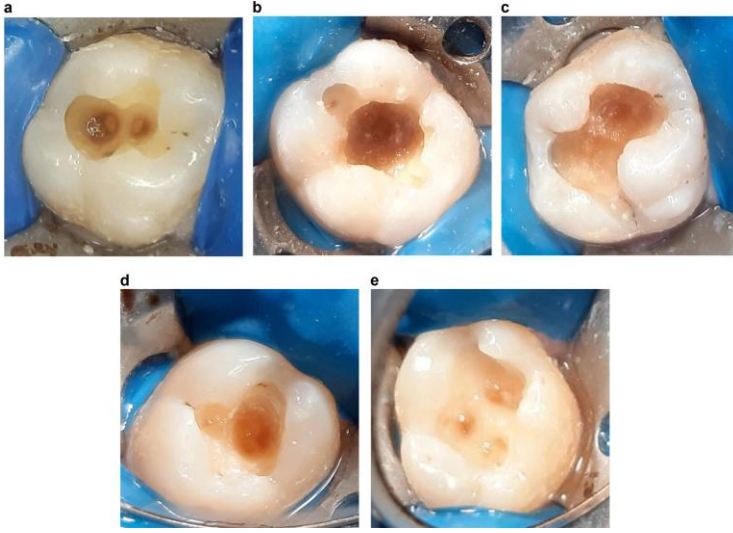
Diş hekimliğinde ozon, ozon gazı, ozonlu su ve ozonlu yağ şeklinde uygulanabilmektedir. Uygulama yöntemi, lezyonun tipi, derinliği ve hastanın klinik durumuna göre belirlenir. Ozon tedavisinde kullanılan sistemler ve çocuklarda uygulama protokolleri, klinik pratiğe uygun olarak tasarlanmıştır (Sarı, 2022).



Şekil 3. Diş hekimliği pratiğinde kullanılan ozon üreten bir sistem (Alpan & Bakar, 2018).

2.9 Kemomekanik Çürük Uzaklaştırma Yöntemleri

Kemo-mekanik yöntem, özellikle çocuklar, kaygılı hastalar ve engelli bireyler için geliştirilmiş bir minimal invaziv çürük tedavi yaklaşımıdır. Kemo-mekanik çürük giderici ajanlar (CCRA'lar), enfekte dentini kimyasal olarak yumuşatarak sadece enfekte kısmın uzaklaştırılmasını sağlar ve remineralizasyon potansiyeli olan dentini korur. CCRA'lar iki ana gruba ayrılır: NaOCl bazlı (GK-101, GK-101E, Carisolv) ve enzim bazlı (Papacarie, Apacaries jel, Carie-Care, Biosolv, Brix-3000). Yumuşatılan dentin kesici olmayan aletlerle kolayca çıkarılabilir. Enfekte dentin ile etkilenmiş dentin arasındaki fark, kolajen liflerinin sağlamlığı ile belirlenir; sağlam kolajen, remineralizasyonun mümkün olduğunu gösterir (Janvier, Maziere, Rodrigues, Lobo, & Rompante, 2024).



Şekil 4. Çeşitli kemomekanik ajanların uygulanması sonrası kavite ler:

- a) Selecti-Solve jel kullanılarak yapılan kemomekanik çürük uzaklaştırma,
- b) BRIX-3000 kullanılarak yapılan kemomekanik çürük uzaklaştırma
- c) Papacarie DUO jel kullanılarak yapılan kemomekanik çürük uzaklaştırma
- d) %2,4 sodyum hipoklorit jel kullanılarak yapılan kemomekanik işlem
- e) Geleneksel döner enstrümantasyon yöntemi ile gerçekleştirilen çürük ekskavasyonu
(Alsayed, Karkoutly, Achour, & Abboud, 2024).

2.10 Air Abrazyon Yöntemi ile Kavite Preparasyonu

Air-abrazyon ya da kinetik kavite preparasyonu, çürük dokusunun uzaklaştırılmasında konvansiyonel frez ve mekanik yöntemlere alternatif olarak geliştirilmiş minimal invaziv bir tekniktir. Bu yöntemde, yaklaşık 27 µm çapındaki alüminyum oksit partikülleri, basınçlı hava ile yüksek hızda diş yüzeyine yönlendirilir ve sert dokunun kontrollü şekilde aşındırılması sağlanır (Showkat et al., 2020).

Air-abrazyonun dezavantajı, sağlam dentinin çürük dentine kıyasla daha fazla aşındırılmasıdır; bu, selektif çürük uzaklaştırmayı sınırlayabilir. Uygulama sonrası dentin yüzeyi, basınçlı hava ile taşınan partiküller sayesinde gözenekli ve süngerimsi bir görünüm kazanır. Konvansiyonel frezlere göre düzensiz yüzey ve ince smear tabakası oluşmasına rağmen, adeziv sistemlerin bağlanması olumsuz etkilenmez. Bu nedenle air-abrazyon, minimal invaziv yaklaşımlarda alternatif bir kavite preparasyon yöntemi olarak değerlendirilmektedir (Ertürk Avunduk & Bağlar, 2019).

2.11 Lazer ile Kavite Preparasyonu

Lazer ile kavite preparasyonu, minimal invaziv diş hekimliğinde modern bir yontemdir. En yaygın lazer sistemleri erbiyum: itriyum-alüminyum-garnet (Er:YAG) ve erbiyum, krom: itriyum-skandiyum-galyum-garnet (Er,Cr:YSGG) lazerleridir (Sae-Ferrández, Pecci-Lloret, García-Ríos, & Pérez-Guzmán, 2026).

Çürük dokusu, sağlam mine ve dentine göre daha fazla su ve organik madde içerdiiğinden, erbiyum lazerler selektif çürük uzaklaştırma sağlar. Lazer enerjisinin su tarafından absorbe edilmesiyle oluşan mikro patlamalar, çürük dokuyu etkili bir şekilde temizlerken sağlıklı dokuları korur.

Er:YAG lazer ile kavite preparasyonu sonrasında smear tabakası oluşmaz ve dentin tübülleri açılır, bu da adeziv restoratif materyallerin bağlanmasını kolaylaştırır. Ayrıca lazer uygulaması doku mineral kompozisyonunu değiştirerek asit çözünmeye karşı direnç artışı sağlayabilir (Wang et al., 2020).

3. SONUÇ

Minimal invaziv yaklaşım, diş çürüklerinin mikroskobik düzeyde tespiti, durdurulması ve selektif olarak tedavisini hedefleyen modern bir diş hekimliği anlayışıdır. Temel amaç, yalnızca enfekte dentinin uzaklaştırılması ve sağlıklı dokunun korunmasıdır. Bu yaklaşımda çürükten etkilenmiş dokular seçici olarak temizlenirken remineralizasyon potansiyeli olan dokular korunmaktadır. Özellikle çocuk diş hekimliğinde, hasta konforunu artırması, dental anksiyeteyi azaltması ve biyolojik tedavi sunması nedeniyle önemlidir. Güncel teknolojilerle birlikte minimal invaziv yaklaşımların koruyucu ve restoratif diş hekimliğinin temelini oluşturmaya devam edeceği öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

- Alkiş, M., & Akar, M. (2023). *Koruyucu Diş Hekimliğinde Pit ve Fissür Örtücülere Genel Bakış*. 2(2), 36–40.
- Alp Ünlü, Ö., Sengun Berber, E., Keleş Gülbahçe, E., & Aykut Yetkiner, A. (2023). Minimal Invasive Treatment Approaches in Pediatric Dentistry. *Journal of Ege University School of Dentistry*, 44(50), 55–64.
<https://doi.org/10.5505/eudfd.2023.66354>
- Alpan, A. L., & Bakar, O. (2018). Ozone in Dentistry. In J. Derco & M. Koman (Eds.), *Ozone in Nature and Practice*. InTech.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.75829>
- Alqahtani, A. M., Alshihri, Y. D., Alhumaid, A. E., Al Nafaie, M. M., & Alnaim, A. A. (2025). Advancements in Minimally Invasive Techniques in Pediatric Dentistry: A Review. *Cureus*, 17(1), e76929.
<https://doi.org/10.7759/cureus.76929>
- Alsayed, M. H. D. B., Karkoutly, M., Achour, H., & Abboud, S. (2024). Comparing efficacies of various papain-based enzyme agents and 2.4% sodium hypochlorite gel in chemomechanical caries removal: A randomized controlled trial. *BDJ Open*, 10(1), 70. <https://doi.org/10.1038/s41405-024-00258-9>
- Altan, H., & Yilmaz, R. E. (2023). Clinical evaluation of resin infiltration treatment masking effect on hypomineralised enamel surfaces. *BMC Oral Health*, 23(1), 444. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03140-6>
- Atabek, D. (2014). Diş çürüğünün tedavisinde ozon uygulamaları. *Acta Odontologica Turcica*, 31(3), 149. <https://doi.org/10.17214/aot.14100>
- Ballıkaya, E., & Çehrelı, Z. C. (2020). Gümüş Diamin Florürün Çürük Yönetimindeki Yeri. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*, 26(2), 276–284. <https://doi.org/10.5336/dentalsci.2019-66600>
- Blanchet, I., Camoin, A., Tardieu, C., & Jacquot, B. (2023, January 3). Microabrasion in the management of enamel discolorations in paediatric dentistry: A systematic review. <https://doi.org/10.22514/jocpd.2022.015>
- Boztaş, G., & Ömürlü, H. (2015). RESTORATİF DİŞ HEKİMLİĞİNDE OZON TEDAVİLERİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 24(3), 158–168. <https://doi.org/10.17567/dfd.37551>
- Çolak, G., & Uğurlu, M. (2015). Restoratif Diş Hekimliğinde Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi Evaluation of Treatment Approaches in Restorative Dentistry. *AYDIN DENTAL*, 10(1), 47–56.
https://doi.org/10.17932/IAU.DENTAL.2015.009/dental_v010i1005
- De Amorim, R. G., Frencken, J. E., Raggio, D. P., Chen, X., Hu, X., & Leal, S. C. (2018). Survival percentages of atraumatic restorative treatment (ART)

- restorations and sealants in posterior teeth: An updated systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 22(8), 2703–2725.
<https://doi.org/10.1007/s00784-018-2625-5>
- Dinç, A. G. D. G. (2012). Kavite dezenfektanlarının antibakteriyel özellikleri, bağlanma dayanımı ve mikrosızıntı üzerine etkileri (Derleme). *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2012(Supplement 6). Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/27222>
- Ekiz, E., & Odabaş, M. (2015). BAŞLANGIÇ LEZYONLARININ TEDAVİSİNDE REZİN INFILTRASYON TEKNİĞİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 25, 86–91. <https://doi.org/10.17567/dfd.82867>
- Ertürk Avunduk, A. T., & Bağlar, S. (2019). Alternatif Çürük Uzaklaştırma Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*, 25(3), 360–370. <https://doi.org/10.5336/dentalsci.2017-59091>
- Frencken, J. E. (2017). Atraumatic restorative treatment and minimal intervention dentistry. *British Dental Journal*, 223(3), 183–189. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.664>
- Frencken, Jo E., Peters, M. C., Manton, D. J., Leal, S. C., Gordan, V. V., & Eden, E. (2012). Minimal intervention dentistry for managing dental caries – a review. *International Dental Journal*, 62(5), 223–243. <https://doi.org/10.1111/idj.12007>
- Hernández-Gatón, P., Serrano, C. R., Nelson Filho, P., De Castañeda, E. R., Lucisano, M. P., Silva, R. A. B. D., & Silva, L. A. B. D. (2015). Stepwise Excavation Allows Apexogenesis in Permanent Molars with Deep Carious Lesions and Incomplete Root Formation. *Caries Research*, 49(6), 637–639. <https://doi.org/10.1159/000442392>
- Janvier, A., Maziere, M., Rodrigues, C. F., Lobo, A. P., & Rompante, P. (2024). Antimicrobial Efficacy of Chemomechanical Carie Removal Agents—A Systematic Integrative Review. *Biomedicines*, 12(8), 1735. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081735>
- Karahan, M., & EliAçık, B. K. (2021). Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı. 4(1), 37–48.
- Küçük, G., & Eden, E. (2023). Atravmatik Restoratif Tedavi. *Journal of Ege University School of Dentistry / Ege Üniversitesi Dis Hekimligi Fakültesi Dergisi*, 44, 47–53.
- Pini, N. I. P. (2015). Enamel microabrasion: An overview of clinical and scientific considerations. *World Journal of Clinical Cases*, 3(1), 34. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i1.34>

- Saber, A. M., El-Housseiny, A. A., & Alamoudi, N. M. (2019). Atraumatic Restorative Treatment and Interim Therapeutic Restoration: A Review of the Literature. *Dentistry Journal*, 7(1), 28. <https://doi.org/10.3390/dj7010028>
- Sae-Ferrández, O., Pecci-Lloret, M. P., García-Ríos, P., & Pérez-Guzmán, N. (2026). Efficacy of Er:YAG, Er,Cr:YSGG, and Nd:YAG lasers for caries removal: A systematic review. *Journal of Dentistry*, 164, 106264. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2025.106264>
- Sarı, M. (2022). DİŞ HEKİMLİĞİNDE OZON TEDAVİSİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 32(1), 100–107. <https://doi.org/10.17567/ataunidfd.888905>
- Showkat, N., Singh, G., Singla, K., Sareen, K., Chowdhury, C., & Jindal, L. (2020). Minimal Invasive Dentistry: Literature Review. *Journal of Current Medical Research and Opinion*, 3(09), 631–636. <https://doi.org/10.15520/jcmro.v3i09.340>
- Uçar, Z., & Akyildiz, B. M. (2022). ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİNDE GÜMÜŞ DİAMİN FLORÜR KULLANIMI. *Selcuk Dental Journal*, 9(2), 652–661. <https://doi.org/10.15311/selcukdentj.980001>
- Ünlügenç, E., & Bolgöl, B. (2020). GÜNCEL FİSSÜR ÖRTÜCÜLER – LİTERATÜR DERLEMESİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. <https://doi.org/10.17567/ataunidfd.622677>
- Wang, J. hui, Yang, K., Zhang, B. ze, Zhou, Z. fei, Wang, Z. rui, Ge, X., ... Wang, X. jing. (2020). Effects of Er:YAG laser pre-treatment on dentin structure and bonding strength of primary teeth: An in vitro study. *BMC Oral Health*, 20(1), 316. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01315-z>



BÖLÜM 29

İmmatür Daimi Dişlerde Endodontik Yönetim: Apeksifikasyon, Apeksogenez ve Rejeneratif Yaklaşımlar

Merve Mutlu¹

Kök gelişimi henüz tamamlanmamış daimi dişlerde; dental travmalar, ileri derece çürükler veya *dens evajinatus/invajinatus* gibi morfolojik anomaliler sonucunda pulpa dokusunda nekroz gelişebilmektedir (Cortes ve ark. 2001). Pulpal nekroz ve apikal periodontitisin eşlik ettiği matürasyonu tamamlanmamış dişlerde, açık apeks varlığı konvansiyonel kanal tedavisini komplike hale getirmektedir (Al Ansary ve ark. 2009). Bu nedenle, söz konusu dişlerin tedavisinde apeksifikasyon ya da rejeneratif endodontik yaklaşımlar öncelikli tedavi seçenekleri arasında yer almalıdır (Diogenes ve ark. 2016).

Apeksifikasyon, kök kanal dolum aşaması öncesinde kök ucunda sert doku bariyeri oluşumunu indüklemeyi hedefleyen bir tedavi metodudur (Zeng ve ark. 2016). Ancak bu yöntemin en temel sınırlaması, kök gelişiminin biyolojik olarak devam etmesine olanak tanımamasıdır (Yanpiset ve Trope 2000). Bu klinik dezavantajı aşmak amacıyla; kök dentin duvarlarının kalınlaşmasını ve boyca uzamasını teşvik ederek fizyolojik gelişimin sürekliliğini hedefleyen "rejeneratif endodontik prosedürler" alternatif bir tedavi stratejisi olarak literatürdeki yerini almıştır (Banchs ve Trope 2004, Diogenes ve ark. 2013).

Rejeneratif endodontik yaklaşımların temel vizyonu, hasar görmüş veya kaybedilmiş pulpa-dentin kompleksinin biyolojik canlılığını ve fizyolojik fonksiyonlarını restore etmektir (Kim ve ark. 2012). Kök gelişimi tamamlanmamış (immatür) dişlerin sahip olduğu ince ve kırılğan dentin duvarları, geleneksel agresif mekanik enstrümantasyonun sınırlandırılmasını zorunlu kılmaktadır (Diogenes ve ark. 2013). Bu morfolojik kısıtlılık nedeniyle, kök kanalı dezenfeksiyonunun sağlanmasında kimyasal irrigasyon protokolleri ve kanal içi medikamanların etkinliği, tedavi başarısının en kritik belirleyicisi haline gelmektedir (Wigler ve ark. 2013). Klinik protokollerde ana irrigant olarak sodyum hipoklorit (NaOCl) yaygın olarak kullanılsa da (Haapasalo ve ark. 2010), bu ajanın apikaldeki kök hücreler üzerindeki sitotoksik potansiyeli literatürde belirtilmektedir (Trevino ve ark. 2011). NaOCl'nin olumsuz etkilerini nötralize etmek ve dentin matriksindeki Ca^{+2} iyonlarını şelatlayarak büyüme faktörlerinin salınımını indüklemek amacıyla final irrigasyonunda EDTA kullanımı önerilmektedir (Hashimoto ve ark. 2018). Güncel klinik rehberler doğrultusunda, rejeneratif endodontide biyomekanik hazırlık için %1.5 NaOCl uygulamasını

¹ Arş. Gör., Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, ORCID:0009-0001-3088-3516

takiben %17'lik EDTA kullanımı "altın standart" bir protokol olarak kabul edilmektedir (AAE 2021).

1. Diş Kökünün Gelişimi

Diş kökleri, dişlerin alveol kemiği içerisindeki stabilitesinin korunmasında ve çevre destek dokularla olan entegrasyonunda kritik bir rol oynamaktadır. Kök yapısında meydana gelen kayıplar, çene kemiği desteğinin azalmasına paralel olarak oklüzal dengenin bozulmasına ve dişlerin fonksiyonel kapasitesinin kaybına sebebiyet verebilir.

Kökler; çiğneme kuvvetleri ile istirahat halindeki oklüzal yüklerin, periodontal ligamentler (PDL) aracılığıyla alveol kemiğine fizyolojik olarak iletilmesini ve bu kuvvetlerin kemik üzerinde homojen şekilde dağıtılarak absorbe edilmesini sağlar. Fonksiyonel yük dağılımının yanı sıra kök kanalları; dişin beslenmesi, vaskülarizasyonu ve innervasyonundan sorumlu olan nörovasküler paketin geçişine olanak tanıyan anatomik bir kanal sistemi görevi üstlenir (Orban ve Bhaskar 1980).

Diş gelişimi, ektodermal kökenli diğer organlarda olduğu gibi, epitelyal ve mezenkimal hücreler arasındaki karşılıklı sinyal iletimi (cross-talk) mekanizmalarıyla gerçekleşir (Thesleff ve Sharpe 1997). Bu süreç, oral epitelin kalınlaşarak dental laminaya dönüşmesiyle başlar (Lumsden 1988). Dental lamina, diş tomurcuğunu oluşturmak üzere kranyal nöral krest (CNC) kökenli ektomezenkim içerisine doğru invajine olur. Epitelyal diş tomurcuğu çevresinde kondanse olan mezenkim, spesifik transkripsiyon faktörleri ve sinyal moleküllerinin ekspresyonu aracılığıyla diş morfogenezini yönlendirme yetisi kazanır (Kollar ve Baird 1970).

Kron oluşum evresinde epitel dokusu ameloblastlara, mezenkimal doku ise odontoblastlara farklılaşır. Ameloblastlar diş kronunun en dış koruyucu katmanı olan mineyi (enamel) sentezlerken; odontoblastlar, pulpa dokusunu çevreleyen dentin matriksinin formasyonundan sorumludur. Bu iki hücre grubunun koordineli aktivitesi, dişin koronal kısmının tamamlanmasını sağlar (Thesleff ve Sharpe 1997).

Diş kökünün gelişimi, mine dokusunun oluşumunun gelecekteki mine-sement sınırına (cemento-enamel junction) ulaşmasıyla indüklenir. Mine organının apikal bölgesi uzayarak iki katmanlı bir epitelyal yapı olan Hertwig Epitel Kök Kılıfı'nı (HERS) oluşturur (Orban ve Bhaskar 1980). Dental papilla ile dental folikül arasında konumlanan HERS, apikal yöndeki proliferasyonu kök gelişimini rehberler. Diş köklerinin boyutu, morfolojisi ve sayısı üzerindeki belirleyici rolüyle kök şekillenmesinin ana mimarı olarak kabul edilir (Ten Cate 1996).

HERS gelişiminde meydana gelen herhangi bir defekt; kök morfolojisi, uzunluğu ve sayısal dağılımı üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olup, ciddi kök malformasyonlarını tetikleyebilmektedir (Luder 2015).

2. İmmatür Dişlerde Tedavi Gerektiren Durumlar

İmmatür daimi dişlerde gözlenen pulpa nekrozunun etiyolojik spektrumu; dental travmalar, ilerlemiş çürük lezyonları ve dens evaginatus veya dens invaginatus gibi gelişimsel diş anomalilerini kapsamaktadır (Andreasen ve ark. 2002). Daimi dişlerde meydana gelen travmatik yaralanmalar, küresel ölçekte bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmekte ve pulpa nekrozunun en yaygın etiyolojik faktörünü oluşturmaktadır.

Güncel veriler, dental travmaların dünya genelinde yaklaşık bir milyar bireyi etkilediğini göstermektedir (Petti ve ark. 2018). Literatürde, bu travmatik olayların yaklaşık üçte birinin pulpa nekrozuyla sonuçlanabilecek şiddette yaralanmalar olduğu rapor edilmiştir (Hecova ve ark. 2010). Özellikle kök gelişimi tamamlanmamış dişlerde bu durum, kök gelişiminin durması ve dişin yapısal direncini kaybetmesi gibi daha komplike klinik tabloları beraberinde getirmektedir.

Pediyatrik ve adölesan hastalarda dental travma veya derin çürük lezyonları sonucunda gelişen pulpa nekrozu, kök gelişiminin prematüre bir şekilde durmasına sebebiyet verebilir. Bu durum; dentin duvarlarının yeterli kalınlığa ulaşmamasına, apikal foramenin açık kalmasına ve biyomekanik açıdan elverişsiz bir kuron-kök oranına yol açmaktadır (Kim ve ark. 2018). Söz konusu morfolojik düzensizlikler, etkin bir antibakteriyel dezenfeksiyonun sağlanmasını ve standart endodontik protokollerin uygulanmasını klinik olarak komplike hale getirmektedir (Ørstavik ve Haapasalo 1990, Andreasen ve ark. 2002, Kakoli ve ark. 2009).

Son yıllarda literatürde, konvansiyonel endodontik yaklaşımlara alternatif stratejiler geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu arayışın temel motivasyonu; immatür dişlerdeki yapısal zayıflığın kök kırığı riskini artırması ve nihai süreçte diş kaybına neden olabilmesidir. Erken dönemde gerçekleşen diş kayıplarının en kritik sekellerinden biri de alveoler kret hacmindeki kayıptır; bu durum, gelecekteki protetik ve implantoloji temelli rehabilitasyon planlamalarında ciddi zorluklar doğurmaktadır. Ayrıca, travmatize immatür dişlerdeki açık apeks morfolojisi, kök kanal dolgu materyallerinin periapikal dokulara taşma riskini artırarak sızdırmaz bir apikal tıkaçın oluşturulmasını güçleştirmektedir (Trope 2010).

2.1. İmmatür Dişlerde Endodontik Tedavi Yöntemleri

2.1.1. Apeksogenezis

Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi (AAPD), apeksogenez; kök apeksinin fizyolojik gelişiminin ve formasyonunun devamlılığını hedefleyen hayati bir tedavi prosedürü olarak tanımlamaktadır (Dentistry 2020). Kök matürasyonu henüz tamamlanmamış dişlerde pulpal hasarın meydana gelmesi, tedavi protokollerinin karmaşıklığı nedeniyle klinisyenler açısından ciddi bir teknik zorluk teşkil etmektedir (El-Meligy ve Avery 2006, Xie ve ark. 2021).

Apeksogenez tedavisinin temel vizyonu; Hertwig Epitel Kök Kılıfı'nın (HERS) vitalitesini koruyarak kök gelişiminin sürdürülmesini, apikal kapanmanın sağlanmasını ve biyomekanik açıdan ideal bir krun-kök oranına ulaşılmasını yönetmektir (Khatoon ve ark. 2019). Bu süreçte pulpa dokusunun canlılığı korunarak, dişin dentin duvarlarının kalınlaşması ve yapısal direncinin artması amaçlanmaktadır (Khatoon ve ark. 2019).

2.1.2. Apeksifikasyon

Apikal periodontitis olguları, pulpal nekroz gelişimiyle birlikte kök gelişiminin sekteye uğramasına sebebiyet verebilmektedir; bu klinik tablo, özellikle çocuk hastaların olgunlaşmamış daimi dişlerindeki tedavi süreçlerini komplike hale getirmektedir (Hargreaves ve ark. 2013). Bu tür patolojilerin yönetiminde, kök ucunda yapay veya doğal bir apikal bariyer oluşturulmasını hedefleyen apeksifikasyon prosedürü altın standart olarak kabul edilmektedir (Sheehy ve Roberts 1997). Söz konusu bariyer, bir yandan toksinlerin ve bakteriyel sızıntının periradiküler dokulara ulaşmasını engellerken, diğer yandan kök kanal dolgu materyallerinin ideal şekilde yerleştirilmesine olanak tanır (Shabahang 2013).

Geleneksel yaklaşımda kalsiyum hidroksit, sert doku bariyerini indüklemek amacıyla yaygın bir kullanım alanına sahip olsa da, bu materyalin iyileşme süreci 5 ile 20 ay arasında değişen uzun bir zaman dilimini gerektirmektedir (Sheehy ve Roberts 1997). Ayrıca literatürde, uzun süreli kalsiyum hidroksit kullanımının dentinin kırılma direncini düşürerek kök yapısını zayıflatabileceği bildirilmiştir (Andreasen ve ark. 2002). Güncel endodontik yaklaşımlarda ise mineral trioksit agregatı (MTA), apeksifikasyon tedavilerinde öne çıkan bir materyal haline gelmiştir. MTA'nın, kalsiyum hidroksit ile kıyaslandığında çok daha tutarlı ve nitelikli bir apikal sert doku formasyonu sağladığı saptanmıştır (Shabahang ve ark. 1999).

2.1.2.1. Kalsiyum Hidroksitle Apeksifikasyon (Frank Metodu)

Kalsiyum hidroksit (Ca(OH)_2) apeksifikasyon tedavilerinde apikal bariyer oluşumunu stimüle etmek amacıyla literatürde sıklıkla tercih edilen bir materyaldir. Bu biyolojik bariyerin tamamlanması için öngörülen süre; hastanın kronolojik yaşı, mevcut klinik semptomların seyri ve periradiküler radyolüsen si varlığı gibi çeşitli prognostik faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Nitekim, Ca(OH)_2 kullanımıyla gerçekleştirilen kalsifiye

bariyer oluşum sürecinin 20 aya kadar uzayabildiği bildirilmiştir. Söz konusu materyal, periapikal dokularda genellikle minimal reaksiyona sebebiyet vermesi ve klinik sonuçlarının yüksek oranda öngörülebilir olması nedeniyle güvenilir bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (Huang 2009, Hargreaves ve ark. 2013, Shabahang 2013).

Klinik protokollerde Ca(OH)_2 medikamanının genellikle üç aylık periyotlarla yenilenmesi öngörülmektedir. Ancak bu uzun süreli tedavi yaklaşımı; operasyon maliyetlerinin artmasına, seans sayısının çoğalmasına ve potansiyel enfeksiyon risklerine zemin hazırlayabilmektedir. Literatürde, sert doku bariyeri oluşana dek kök kanal yapısının uzun vadeli kalsiyum hidroksit maruziyetine uğramasının, dentinin fiziksel özelliklerini zayıflatarak servikal bölge kırıklarına yol açabileceği vurgulanmaktadır. Ayrıca, materyalin apikalden taşması durumunda periapikal kemik dokusunda nekroz gelişme riski bulunmaktadır (Abbott 1998, Andreasen ve ark. 2002, Strom ve ark. 2012).

Tedavi aşamasının ardından Ca(OH)_2 artıklarının kök kanal sisteminden tamamen uzaklaştırılması kritik bir öneme sahiptir. Kanal duvarlarında kalan rezidüel materyallerin, hem dentinin adeziv bağlanma direncini olumsuz etkilediği hem de nihai endodontik patların sızdırmazlık performansını inhibe ettiği bildirilmiştir (Türker ve ark. 2013, Li ve ark. 2015).

2.1.2.2. MTA ile Apeksifikasyon

Mineral Trioksit Agregat (MTA); temel olarak dikalsiyum silikat, trikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat ve tetrakalsiyum alüminoferrit bileşenlerinden oluşan, radyopasite sağlamak amacıyla bizmut oksit ilave edilmiş bir mineral oksit karışımıdır (Damle ve ark. 2012). Portland çimentosu türevi olan bu biyomateryal, gelişimi tamamlanmamış (açık apeksli) dişlerde apikal bariyer oluşturulması, kök perforasyonlarının onarımı ve retrograd dolgu işlemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca biyouyumlu doğası sayesinde, vital pulpa tedavileri kapsamındaki pulpa kapaklaması ve pulpatomi prosedürlerinde de başarıyla tercih edilmektedir (Anthonappa ve ark. 2013).

Mineral Trioksit Agregat (MTA), açık apeksli dişlerin endodontik tedavisinde kök ucu bariyer materyali olarak literatürde öncelikli olarak tavsiye edilmektedir. Bu biyomateryalin klinik başarısı, sahip olduğu benzersiz fizikokimyasal özelliklere dayanmaktadır. Çoğu dental materyalin aksine nemli ortamlarda polimerize olabilmeye yeteneğine sahip olan MTA; üstün marjinal sızdırmazlık, geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite ve yüksek biyouyumluluk sergilemektedir. Ayrıca, periapikal bölgedeki kemik hücrelerinden sitokin salınımını uyararak aktif sert doku formasyonunu stimüle etme kapasitesine sahiptir (Duarte ve ark. 2003, Torabinejad ve Parirokh 2010). Kalsiyum hidroksit ile mukayese edildiğinde MTA'nın, apikal sert doku indüksiyonunda istatistiksel olarak daha başarılı sonuçlar verdiği saptanmıştır. Klinik uygulama açısından en belirgin avantajı ise, Ca(OH)_2 bazlı apeksifikasyon prosedürlerinde gereken uzun

tedavi süresini elimine ederek tek seansta uygulanabilmesidir. Bu durum, tedavi sürecini kısaltırken enfeksiyon riskini minimize eder ve restoratif aşamaya daha hızlı geçilmesine olanak tanır (Shabahang ve ark. 1999, Parirokh ve Torabinejad 2010, Utneja ve ark. 2015).

2.1.3. Rejeneratif Endodontik Tedavi

Pulpa dokusunun rejenerasyonu konsepti, ilk kez 1960'lı yıllarda Nygaard-Østby tarafından literatüre kazandırılmış ve günümüz rejeneratif endodonti uygulamalarının teorik altyapısını oluşturmuştur (Nygaard-Østby 1966). Bu temeller üzerine inşa edilen klinik çalışmalarda; Iwaya ve meslektaşları (2001), apikal periodontitisli immatür bir daimi dişte revaskularizasyon tekniklerini kullanarak hem pulpal canlılığın geri kazanılabileceğini hem de radiküler gelişimin devam ettirilebileceğini başarılı bir şekilde demonstre etmişlerdir.

Banchs ve Trope (2004) ise, dezenfeksiyon protokollerinin ardından kök kanalı içerisinde indüklenen kan pıhtısını, yeni doku formasyonu için doğal bir iskele (scaffold) olarak konumlandırmışlardır. Araştırmacılar, bu süreci mikrobiyal sızıntıyı önleyen etkili bir koronal bariyer ile destekleyerek, rejeneratif endodontik tedavilerin klinik uygulanabilirliği ve başarısı hususunda literatüre somut bir kanıt sunmuşlardır (Banchs ve Trope 2004).

Murray ve meslektaşları (2007), doku mühendisliği prensiplerini temel alarak literatüre "*Rejeneratif Endodontik Prosedür (REP)*" terminolojisini kazandırmışlardır. Güncel klinik yaklaşımlarda rejeneratif endodonti stratejileri; kök hücre transplantasyonu, "cell homing" (hücre göçü) mekanizmalarının aktivasyonu ve standart rejeneratif endodontik prosedürleri kapsayan geniş bir yelpazede ele alınmaktadır (Murray ve ark. 2007, Liu ve Liang 2020).

Kök hücre transplantasyonunun klinik vakalarda pulpa dokusunu başarılı bir şekilde rejenere ettiği belgelenmiş olsa da, uygulama kolaylığı ve maliyet etkinliği gibi nedenlerle klinik pratikte daha çok Rejeneratif Endodontik Prosedürler (REP) tercih edilmektedir.

REPs; hasar görmüş doku bileşenlerini, özellikle dentin ve pulpa-dentin kompleksi hücrelerini restore etmeyi hedefleyen, doku mühendisliği prensiplerine dayalı biyolojik bir yaklaşımdır. Bu prosedürler, periapikal lezyonların iyileşmesi ve klinik semptomların eliminasyonunun ötesinde; radiküler gelişimin (kök olgunlaşması) sürekliliğini sağlamayı ve böylece dentin duvarlarını kalınlaştırarak potansiyel kök kırıklarına karşı dişi yapısal olarak güçlendirmeyi amaçlamaktadır (Murray ve ark. 2007, Hargreaves ve ark. 2013, Wigler ve ark. 2013).

Rejeneratif Tedavi Protokolü

Amerikan Endodontistler Birliği (American Association of Endodontists, AAE) tarafından 2021 yılında güncellenen rehber, rejeneratif endodontik

prosedürlerin (REP) standardizasyonu için kritik bir çerçeve sunmaktadır. Söz konusu klinik protokoller, vaka seçiminden dezenfeksiyona ve uzun dönem takibe kadar olan süreçleri kapsayacak şekilde aşağıda sistematize edilmiştir (AAE 2021):

Vaka Seçim Kriterleri

- Apeksi kapanmamış nekrotik pulpalı dişler
- Koopere hasta ve hasta ebeveynleri
- İşlem sırasında kullanılacak ilaçlara ve antibiyotiklere alerjik reaksiyon göstermeyecek hastalar (ASA1 veya ASA2)
- Son restorasyon için Post-Core ihtiyacı olmayan hastalara rejeneratif tedavi uygulanabilir.

Aydınlatılmış Onam

- İki veya daha fazla randevu gerekli olabilmektedir
- Antimikrobiyal ilaçların kullanımı gerekmektedir
- Kron veya kökte renklenme, tedavinin olumsuz sonuçlanması, ağrı ve enfeksiyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.
- Alternatif tedavi olarak; MTA apeksifikasyonu yapılabilir, duruma göre dişin kurtarılamayacağına karar verilirse çekilmesi gerekebilir.

İlk Randevu

- Lokal anestezi altında, rubber-dam izolasyonu sağlanır ve giriş kavitesi açılır.

• Periapikal boşluğa taşma riskini en aza indirmek için, kapalı uçlu veya yan delikli bir enjektör ya da EndoVac gibi bir irrigasyon sistemi kullanılarak, 20 ml NaOCl ile yavaşça bol miktarda irrigasyon yapılır. İrrigasyon sırasında düşük konsantrasyonlarda NaOCl kullanımı önerilir (kanal başına %1,5 NaOCl'nin 20 ml olarak ve 5 dakika boyunca uygulanması). Daha sonra, apikal kök hücrelerine zarar vermemek için, kök ucundan yaklaşık 1 mm koronalde konumlandırılmış bir irrigasyon iğnesi ile salin veya EDTA (kanal başına %17'lik EDTA'nın 20 ml olarak, 5 dakika boyunca uygulanması) kullanılarak yıkama sağlanır.

- Kanallar irrigasyondan sonra kağıt konlarla kurutulur.
- Daha sonra Ca(OH)₂ veya düşük konsantrasyonda üçlü antibiyotik patı (TAP) kanal içine yerleştirilir. TAP kullanımı durumunda, pulpa odası renklenme riskini en aza indirmek için dentin bağlayıcı bir ajan ile kapatılmalıdır ve 1:1:1 oranında siprofloksasin-metronidazol-minosiklin içeren bir karışım hazırlanmalıdır (bu karışımın konsantrasyonu 1-5 mg/ml aralığında olmalıdır).

Üçlü antibiyotik patının içeriğinde bulunan minosiklin dış renginde değişikliklere neden olabilir. İçeriğinde minosiklin bulunmayan ikili antibiyotik patı (DAP), minosiklin yerine farklı bir antibiyotik (örneğin, klindamisin, amoksisilin, sefaklor gibi) içerir ve kök kanal dezenfektanı olarak alternatif bir seçenek olabilir. Daha yüksek antibiyotik konsantrasyonlarıyla ilgili çalışmalar yapılmış olsa da henüz önerilmemektedir.

- Patlar enjektör yardımıyla kanal boşluğuna uygulanabilir.
- TAP kullanılıyorsa, kron renklenmesini önlemek için mine-sement birleşiminin altında kalınması gerekmektedir.

Kanal içi pat ile doldurulduktan sonra, koronel kısım kavite, cam iyonomer gibi geçici restoratif materyallerle sızdırmaz bir şekilde restore edilir. Hastaya ilk işlemden 1-4 hafta sonrasına ikinci randevusu verilir.

İkinci Randevu (Birinci Randevudan 1-4 Hafta Sonra)

• İlk tedaviye yanıt değerlendirildikten sonra kalıcı enfeksiyon semptomları devam ediyorsa, alternatif antimikrobiyaller ile ek tedavi süresi düşünülür.

• Vazokonstriktör içermeyen %3'lük mepivakain ile lokal anestezi yapıldıktan sonra rubber-dam ile izolasyon sağlanır.

• 20 ml %17 EDTA ile yavaşça irrigasyon yapılır.

• Kanal kağıt konlar ile kurulanır.

• Taşkın enstrümantasyon ile kanal sisteminde kanama sağlanır. Ön eğim verilmiş bir K-tipi eğe apikal foramenin 2 mm ötesinde döndürülerek tüm kanal mine sement seviyesine kadar kanla doldurulur. Kan pıhtısı oluşturmanın bir alternatifi olarak, trombosit zengin plazma (PRP), trombosit zengin fibrin (PRF) veya otolog fibrin matriksi (AFM) kullanılabilir.

• Kanama 3-4 mm restoratif materyale izin verecek düzeyde durdurulmalıdır.

• Gerekirse, kan pıhtısının üzerine CollaPlug™, Collacote™, CollaTape™ gibi emilebilir bir matriks kullanılır ve bu matrisin üzerine beyaz MTA ile koronal bariyer oluşturulur.

• 3-4 mm'lik bir cam iyonomer tabakası (örneğin Fuji IX™, GC America, Alsip, IL) koronal bariyer malzemesinin üzerine nazikçe uygulanır ve 40 sn boyunca ışıkla sertleştirilir. MTA renk değişikliğine sebep olabileceğinden MTA'ya alternatif olan materyaller (biyoseramikler veya trikalsiyum silikat simanları örn. Biodentin, Septodont, Lancasted, PA, USA, EndoSequence® BC RRMFast Set Putty, Brasseler, ABD) estetik kaygının yüksek olduğu dişlerde daha çok tercih edilmelidir.

Kontrol Takipleri (6, 12, 24 ay)

- Klinik ve radyografik muayeneler yapılır
- Ağrı, yumuşak doku şişliği ve sinüs yolunun varlığı genellikle ilk ve ikinci randevular arasında gözlemlenir.
- Apikal radyolusensinin azalması genellikle tedaviden 6-12 ay sonra gözlemlenir.
- Kök duvarlarının kalınlaşması genellikle kök uzunluğunda belirgin bir artıştan önce gözlenir ve genellikle tedaviden 12-24 ay sonra ortaya çıkar.
- Radyografilerde artan kök uzunluğu gözlemlenmesi
- Pulpanın canlılık testlerine pozitif yanıt vermesi
- İlk 2 yıldan sonra önerilen yıllık takiplere devam edilmesi gerekmektedir.
- CBCT ilk değerlendirme ve takip ziyaretleri için tavsiye edilir.

Rejeneratif Endodontik Prosedürlerin başarı derecesi büyük ölçüde birincil, ikincil ve üçüncül hedeflere ulaşmasıyla ilişkilidir;

- Birincil hedef: Semptomların ortadan kaldırılması ve kemik iyileşmesinin kanıtlanması.
- İkincil hedef: Artan kök duvar kalınlığı ve/veya artan kök uzunluğu (istenilen sonuçtur ama olmasa da olur)
- Üçüncül hedef: Vitalite testine pozitif yanıt (eğer başarılırsa, daha organize canlı pulpa dokusunu gösterir).

2.1.3.1. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Tamir Materyalleri

2.1.3.1.1. Mineral Trioksit Agregat (MTA)

Endodonti pratiğinde biyoseramik esaslı materyallerin kullanımı, 1990'lı yılların başında Mahmoud Torabinejad tarafından geliştirilen Mineral Trioksit Agregat (MTA) ile başlamıştır. Temel bileşenleri kalsiyum ve silikat olan bu siman, yapısal olarak portland çimentosu ile büyük benzerlikler taşımaktadır. Her iki materyal fizikokimyasal özellikler açısından örtüşse de, kimyasal içerik ve fiziksel yapı bakımından belirgin farklılıklar arz etmektedirler (Saidon ve ark. 2003)

Portland çimentosundan farklı olarak MTA, potasyum içermezken yapısında bizmut oksit bulundurmaktadır (Parirokh ve Torabinejad 2010). Ayrıca MTA, daha uzun bir çalışma süresine ve portland çimentosuna kıyasla daha küçük partikül boyutuna sahiptir (Islam ve ark. 2006). MTA'nın karmaşık toz yapısı; trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, tetrakalsiyum alümino ferrit, kalsiyum sülfat, kalsiyum oksit, silikon oksit ve alüminyum oksit gibi çeşitli bileşenlerden meydana gelmektedir (Estrale ve ark. 2000, Camilleri 2008). Materyalin radyografik tetkiklerde izlenebilirliğini sağlayan radyoopasite özelliği ise içeriğindeki bizmut oksit bileşeninden kaynaklanmaktadır (Torabinejad 1995).

Mineral Trioksit Agregat (MTA) materyalinin fiziksel performansı, çok sayıda hazırlama ve çevre faktörüne bağlı olarak değişkenlik sergilemektedir. Bu bağlamda; materyalin toz/likit oranı, karıştırma esnasında uygulanan basınç miktarı, ortamın nem oranı ve pH seviyesi gibi faktörler materyalin karakteristik özelliklerini doğrudan etkilemektedir. Bunlara ek olarak, kullanılan MTA'nın tipi, muhafaza şartları, karıştırma ile uygulama arasında geçen süre, materyalin kütleli kalınlığı ve sıcaklık düzeyi de fiziksel çıktıları şekillendiren kritik unsurlar arasında yer almaktadır.

Söz konusu değişkenlerin çokluğu nedeniyle, literatürde MTA'nın fiziksel niteliklerini inceleyen araştırmalarda, metodolojik parametrelerdeki farklılıklara bağlı olarak heterojen sonuçlar elde edildiği gözlemlenmektedir (Hachmeister ve ark. 2002, Walker ve ark. 2006).

Mineral Trioksit Agregat (MTA), osteoblast aktivitesini stimüle ederek doku rejenerasyonunda etkin bir rol oynamaktadır (Koh ve ark. 1997). MTA'nın su ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan temel hidrasyon ürünü kalsiyum hidroksittir. Bu bileşenin salınımı, karıştırma işlemini takip eden dördüncü saatten itibaren başlamakta ve yedinci güne kadar artan bir ivmeyle devam etmektedir. Açığa çıkan kalsiyum iyonlarının doku ortamındaki karbondioksit ile reaksiyona girmesi sonucunda kalsit kristalleri oluşmaktadır; bu süreç, materyalin sert doku formasyonunu uyarma ve yapım mekanizmasını destekleme kabiliyetinin temelini oluşturmaktadır (Holland ve ark. 2002).

Literatürde, MTA'nın kemik dokusu üzerindeki indükleyici etkisinin temel olarak kalsiyum iyonu salınım kapasitesine dayandığı ifade edilmektedir. Salınan bu iyonlar çevre dokulardaki fosfat gruplarıyla etkileşime girerek hidroksiapatit (HA) kristallerinin çökmesini sağlamak ve böylece biyolojik uyumu en üst düzeye çıkarmaktadır (Sarkar ve ark. 2005).

Mineral Trioksit Agregat (MTA), karıştırma işleminin ardından başlangıçta 10.2 olan pH değerini üç saatlik süre zarfında 12.5 seviyesine ulaştırmakta ve bu yüksek alkaliniteyi uzun süre muhafaza etmektedir. Materyalin sergilediği bu sürdürülebilir yüksek pH karakteristiği, yapıdan kesintisiz kalsiyum iyonu salınımı ve eş zamanlı kalsiyum hidroksit formasyonu ile doğrudan ilişkilidir (Fridland ve Rosado 2005).

MTA'nın çözünürlük düzeyi, literatürde halen güncelliğini koruyan tartışmalı başlıklardan biridir (Parirokh ve Torabinejad 2010). Materyaldeki çözünürlük olgusunun temelinde kalsiyum hidroksit salınım mekanizmasının yattığı kanıtlanmıştır. Yapıya bizmut oksit ilavesinin çözünürlüğü sınırlayabildiği belirtilse de, bu bileşenin biyolojik etkileri üzerine farklı görüşler mevcuttur. Örneğin; Camilleri ve arkadaşları (Camilleri ve ark. 2005), bizmut oksidin hücre proliferasyonunu (çoğalmasını) desteklemediğini ve bu durumun simanın genel biyoyoumluluğu üzerinde kısıtlayıcı bir etki yaratabileceğini savunmuştur.

Buna karşın, kapsamlı in vitro ve in vivo araştırmalar, MTA'nın periradiküler dokularla yüksek düzeyde uyum sergilediğini doğrulamaktadır (Koh ve ark. 1998, Torabinejad ve ark. 1998). Yapılan karşılaştırmalı analizlerde MTA'nın; amalgam, IRM ve Süper-EBA gibi geleneksel restoratif materyallere oranla daha düşük sitotoksisite profiline sahip olduğu bildirilmiştir (Keiser ve ark. 2000). Ayrıca, insan dental pulpa kök hücreleri üzerindeki etkileri incelendiğinde, MTA'nın hücre canlılığını korumanın ötesinde, bu hücreleri mineralizasyon yönünde stimüle ettiği gözlemlenmiştir (Chen ve ark. 2019).

Mineral Trioksit Agregat (MTA) materyalinin antibakteriyel ve antifungal potansiyeli literatürde geniş bir perspektifte ele alınmıştır. Torabinejad ve arkadaşları (Torabinejad ve ark. 1995) tarafından yürütülen; fakültatif ve anaerobik mikroorganizmaların incelendiği çalışmada, MTA'nın belirli fakültatif bakteri türleri üzerinde inhibitör etki gösterdiği, ancak anaerobik suşlar karşısında benzer bir etkinlik sergilemediği savunulmuştur.

MTA'nın sergilediği antifungal aktivitenin, materyalin sahip olduğu yüksek alkalın pH seviyesinden veya çevre dokulara salınan spesifik iyonik bileşenlerden kaynaklandığı öngörülmektedir (Torabinejad ve ark. 1995). Bununla birlikte, materyalin hazırlanma aşamasındaki teknik parametrelerin biyolojik performansı üzerinde kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle toz/likit oranının standartların altına düşürülmesinin, MTA'nın hem antibakteriyel hem de antifungal kapasitesini anlamlı düzeyde kısıtlayabileceği ifade edilmektedir (Parirokh ve Torabinejad 2010).

Klinik kullanımda Mineral Trioksit Agregat (MTA); gri (GMTA) ve beyaz (WMTA) olmak üzere iki temel formda sınıflandırılmaktadır. Gri MTA'nın bileşiminde yer alan demir iyonlarının, kuron dokusunda renk değişikliğine (diskolorasyon) yol açtığı bildirilmiştir; bu durum, özellikle estetik beklentinin yüksek olduğu anterior bölge dişlerinde önemli bir klinik dezavantaj teşkil etmektedir. Literatürde, gri MTA'nın içeriğindeki alümino-ferrit fazının, gözlemlenen bu renkleşme fenomeninden sorumlu temel bileşen olduğu vurgulanmaktadır (Camilleri ve ark. 2004).

Bu estetik sınırlamaları aşmak amacıyla geliştirilen beyaz MTA (WMTA), formülasyonundan demir iyonlarının çıkarılmasıyla estetiğin kritik olduğu olgularda kullanılmak üzere önerilmektedir (Camilleri 2008). Beyaz MTA'yı gri formundan ayıran bir diğer karakteristik özellik ise, boyutsal genleşme katsayısı daha düşük olan ve daha küçük çaplı partiküllerden oluşan mikroyapısıdır (Roa ve ark. 2009). Kimyasal kompozisyon açısından her iki varyasyonda da trikalsiyum silikat ve bizmut oksit ortak bileşenler olarak yer alsa da; gri MTA'nın aksine beyaz MTA'nın içeriğinde dikalsiyum silikat bulunmadığı tespit edilmiştir (Camilleri and Pitt Ford 2008).

Başlangıçta ağırlıklı olarak retrograd kanal dolgusu ve endodontik tedavi sırasında meydana gelen kök veya kavite perforasyonlarının sızdırmazlığının sağlanması amacıyla kullanılan Mineral Trioksit Agregat (MTA); günümüzde geniş bir endikasyon yelpazesine sahiptir. Güncel endodonti pratiğinde bu materyal; direkt pulpa kuafajı, pulpotomi, apeksogenezis, apeksifikasyon prosedürleri ile kök rezorpsiyonlarının ve perforasyonlarının restorasyonunda, ayrıca kök kanal dolgu materyali olarak yaygın bir şekilde tercih edilmektedir (Roberts ve ark. 2008).

MTA'nın furkal perforasyonların tedavisindeki etkinliğini literatüre kazandıran ilk araştırmacılar Pitt Ford ve arkadaşlarıdır (Ford ve ark. 1995). Söz konusu çalışmada, amalgam ile restore edilen vakaların aksine, MTA ile tedavi edilen dişlerin büyük bir çoğunluğunda materyal ile komşu doku ara yüzeyinde yeni sement dokusu formasyonu izlenmiştir. Bu bulgu, MTA'nın sadece pasif bir tıkaç görevi görmediğini, aynı zamanda sert doku rejenerasyonunu indükleyebilen biyoaktif bir materyal olduğunu kanıtlamaktadır (Ford ve ark. 1995).

Mineral Trioksit Agregat (MTA) yüksek biyouyumluluk sergilemesine rağmen, klinik pratikte bazı operasyonel ve estetik dezavantajları da beraberinde getirmektedir. Bu olumsuzlukların başında; diş dokusunda diskolorasyon (renk değişikliği) riski, eser miktarda arsenik gibi sitotoksik elementler barındırma potansiyeli ve uygulama aşamasındaki teknik zorluklar gelmektedir. Ayrıca, materyalin uzun sertleşme süresi, yüksek maliyet analizi ve sertleşme sonrası etkili bir çözücüsünün bulunmaması nedeniyle sökülme işlemlerindeki güçlükler,

kullanımını kısıtlayan temel unsurlar olarak belirtilmektedir (Chaollai ve ark. 2009).

Diş yapısında gözlemlenen kromojenik etkilerden (renk değişiminden) birincil derecede sorumlu olan bileşenlerin demir ve manganez elementleri olduğu saptanmıştır (Damaschke ve ark. 2005). Mevcut tüm ticari MTA formülasyonlarında karşılaşılan uzun sertleşme süresi sorunu, materyalin ağız ortamındaki stabilitesini olumsuz etkilemekte ve klinik prosedürlerin tek seans içerisinde tamamlanmasını zorlaştırmaktadır.

MTA'nın manipülasyon zorluğu ve yerleştirildiği kavite veya perforasyon bölgesinden kolayca uzaklaşma (dislokasyon) eğilimi göstermesi, kullanım alanını daraltan fiziksel yetersizlikler arasında yer almaktadır (Porter ve ark. 2010). Bu bağlamda, MTA'nın klinik etkinliğini ve hekim dostu kullanımını artırmak adına; sertleşme kinetiğinin hızlandırılması ve basma dayanımı gibi mekanik özelliklerinin optimize edilmesine yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.3.1.2. Biodentine

Kalsiyum silikat esaslı bir materyal olan Biodentine (Septodont, Saint Maur des Fosses, Fransa), 2009 yılında trikalsiyum silikat bazlı inorganik bir siman olarak "biyoaktif dentin ikamesi" konseptiyle dental literatüre dahil edilmiştir. Bu materyal; Mineral Trioksit Agregat'ın (MTA) klinik kullanımını kısıtlayan uzun sertleşme süresi, manipülasyon güçlüğü ve koronal diskolorasyon (renkleşme) potansiyeli gibi dezavantajlarını elimine etmek amacıyla geliştirilmiştir (Rajasekharan ve ark. 2014).

Biodentine sistemi, toz içeren bir kapsül ve özel bir likit bileşeninden oluşmaktadır. Toz İçeriği, temel yapı taşı olan trikalsiyum silikatın yanı sıra dikalsiyum silikat, kalsiyum karbonat ve radyoopasiteyi sağlayan zirkonyum oksit ile renklendirici olarak demir oksit içermektedir. Likit İçeriği, simanın priz (sertleşme) süresini hızlandırmada kritik rol oynayan kalsiyum klorür ve su bazlı çözünür polimerlerden meydana gelmektedir (Camilleri ve ark. 2013).

Üretici verilerine göre başlangıç sertleşme süresi 9-12 dakika olarak belirtilse de; Grech ve arkadaşları (Grech ve ark. 2013), materyalin tam sertleşme aşamasına ulaşmasının 45 dakikaya kadar uzayabileceğini ifade etmişlerdir. Biodentine'in MTA'dan ayrılan en karakteristik klinik avantajlarından biri ise, polimerizasyon veya sertleşme süreci için dış kaynaklı neme ihtiyaç duymamasıdır (Caronna ve ark. 2014).

Biodentine'in sergilediği antibakteriyel ve antifungal aktiviteler, materyalin sahip olduğu yüksek alkalin pH seviyesi ile ilişkilendirilmektedir (Kaur ve ark. 2017). Bhavana ve arkadaşları (Bhavana ve ark. 2015) tarafından gerçekleştirilen karşılaştırmalı bir çalışmada; Biodentine'in test edilen tüm mikroorganizma grupları üzerinde hem Mineral Trioksit Agregat (MTA) hem de Cam İyonomer

Siman'dan (CİS) daha üstün bir antimikrobiyal performans sergilediği rapor edilmiştir.

Materyalin marjinal sızdırmazlık özellikleri üzerine yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. MTA, Biodentine ve kalsiyum fosfat simanlarının mikrosızıntı düzeylerinin kıyaslandığı bir analizde; Biodentine'in sızdırmazlık başarısının kalsiyum fosfata oranla daha yüksek olduğu, ancak MTA'nın bu alandaki performansının gerisinde kaldığı saptanmıştır (Sanghavi ve ark. 2013).

Dentin dokusu ile Biodentine ara yüzeyinin mikroskopik incelemeleri, materyalin dokuyla kurduğu mekanik bağı açıklamaktadır. Yapılan analizlerde, dentin-materyal ara yüzeyinde "tag benzeri" mikro yapılar tespit edilmiştir. Bu bulgu, Biodentine'in dentin tübüllerine derinlemesine penetre olabildiğini ve bu sayede ara yüzeydeki mekanik kilitlenmeyi optimize ederek bağlantı özelliklerini geliştirdiğini kanıtlamaktadır (Atmeh ve ark. 2012).

Endodontik tedavi protokollerinde kullanılan çeşitli irrigasyon solüsyonlarının materyal özellikleri üzerindeki etkisi kritik bir öneme sahiptir. Güneşer ve arkadaşları (Guneser ve ark. 2023) tarafından yürütülen araştırmada, farklı kimyasal ajanlara maruz bırakılan kalsiyum silikat esaslı materyallerin bağlanma dirençleri analiz edilmiştir. Elde edilen bulgular, Biodentine'in bu solüsyonlarla temas sonrasında dahi MTA'ya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bir bağlanma dayanımı sergilediğini ortaya koymuştur (Guneser ve ark. 2023).

Buna ek olarak Biodentine, çevre dokularla dinamik bir etkileşim içerisindedir. Materyalin yüzeyinde hidroksiapatit (HA) kristallerinin çökmesine olanak tanıdığı ve bu süreç aracılığıyla yüksek düzeyde biyoaktivite gösterdiği literatürde kabul görmüş bir gerçektir (Eftekhari ve ark. 2017). Bu özellik, materyalin hem sert doku iyileşmesini indüklemesini hem de dentin dokusuyla biyokimyasal bir adaptasyon kurmasını sağlamaktadır.

Biodentine, kimyasal yapısı itibarıyla yüksek kalsiyum içeriğine sahip bir materyaldir. Literatürde, materyalin hidrasyonu sırasında gözlemlenen kalsiyum iyon Ca^{+2} konsantrasyonundaki bu belirgin artışın, hücresel düzeyde mineralizasyonu tetiklediği ve sert doku formasyonunu stimüle ettiği kabul edilmektedir (Camilleri ve ark. 2013). Sahip olduğu üstün biyomekanik ve biyoaktif özellikler neticesinde Biodentine; güncel endodonti pratiğinde geniş bir kullanım spektrumuna sahiptir. Bu bağlamda materyal; vital pulpa tedavileri (kuafaj ve pulpotomi), apeksifikasyon prosedürleri, iyatrojenik veya patolojik perforasyonların onarımı, retrograd kanal dolgusu ve kök rezorpsiyonlarının cerrahi olmayan restorasyonları gibi kritik klinik senaryolarda güvenle tercih edilmektedir (File 2010).

KAYNAKÇA

- Abbott, P. V. (1998). Apexification with calcium hydroxide - is it still the treatment of choice? *Focus on Endodontics*, 2, 1–10.
- Adorno, C., Fretes, V., Ortiz, C., Mereles, R., Sosa, V., & Yubero, M. (2016). Comparison of two negative pressure systems and syringe irrigation for root canal irrigation: an ex vivo study. *International Endodontic Journal*, 49(2), 174–183.
- Akcay, M., Arslan, H., Durmus, N., Mese, M., & Capar, I. D. (2016). Dentinal tubule penetration of AH Plus, iRoot SP, MTA fillapex, and guttaflow bioseal root canal sealers after different final irrigation procedures: A confocal microscopic study. *Lasers in Surgery and Medicine*, 48(1), 70–76.
- Al Ansary, M. A., Day, P. F., Duggal, M. S., & Brunton, P. A. (2009). Interventions for treating traumatized necrotic immature permanent anterior teeth: inducing a calcific barrier & root strengthening. *Dental Traumatology*, 25(4), 367–379.
- American Academy of Endodontics (AAE). (2021). *AAE clinical considerations for a regenerative procedure*. Chicago, IL: AAE.
- American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). (2020). Guideline on pulp therapy for primary and immature permanent teeth. *Pediatric Dentistry*, 42(4), 384–399.
- 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.
- Anthonappa, R. P., King, N. M., & Itthagarun, A. (2013). A review of the management of permanent teeth with necrotic pulps and open apices. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 4(1), 7–15.
- Atmeh, A., Chong, E., Richard, G., Festy, F., & Watson, T. F. (2012). Dentin-cement interfacial interaction: calcium silicates and polyalkenoates. *Journal of Dental Research*, 91(5), 454–459.
- Banchs, F., & Trope, M. (2004). Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol. *Journal of Endodontics*, 30(4), 196–200.
- Bhaskar, S. N. (Ed.). (1980). *Orban's Oral Histology and Embryology* (9th ed.). St. Louis, MO: CV Mosby Co.
- Bhavana, V., Chaitanya, R. K., Gandhi, P., Bhambhani, A., Reddy, R. B., & Sreekanth, K. (2015). Evaluation of antibacterial and antifungal efficacy of calcium silicate-based root-end filling materials (Mineral Trioxide Aggregate and Biodentine): An in vitro study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 5(5), 351–355.

- Camilleri, J. (2008). The chemical composition of mineral trioxide aggregate. *Journal of Conservative Dentistry*, *11*(4), 141–143.
- Camilleri, J., Montesin, F. E., Brady, K., Sweeney, R., Curtis, R. V., & Ford, T. R. (2005). The constitution of mineral trioxide aggregate. *Dental Materials*, *21*(5), 383–389.
- Camilleri, J., Montesin, F. E., Papaioannou, S., McDonald, F., & Pitt Ford, T. R. (2004). Biocompatibility of two commercial forms of mineral trioxide aggregate. *International Endodontic Journal*, *37*(10), 699–704.
- Camilleri, J., & Pitt Ford, T. R. (2008). Evaluation of the effect of tracer pH on the sealing ability of glass ionomer cement and mineral trioxide aggregate. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, *19*(8), 2941–2948.
- Camilleri, J., Sorrentino, F., & Damidot, D. (2013). Investigation of the hydration and bioactivity of radiopacified tricalcium silicate cement, Biodentine and MTA Angelus. *Dental Materials Journal*, *32*(4), 580–593.
- Chen, Y., Gao, Y., Tao, Y., Lin, D., & An, S. (2019). Identification of a calcium-sensing receptor in human dental pulp cells that regulates mineral trioxide aggregate-induced mineralization. *Journal of Endodontics*, *45*(7), 907–916.
- Cortes, M. I., Marcenes, W., & Sheiham, A. (2001). Prevalence and correlates of traumatic injuries to the permanent teeth of schoolchildren aged 9-14 years in Belo Horizonte, Brazil. *Dental Traumatology*, *17*(1), 22–26.
- Damle, S. G., Bhattal, H., & Loomba, A. (2012). Comparative evaluation of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide as apexification agents in teeth with open apices: A clinical study. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, *30*(1), 1–7.
- Dammaschke, T., Gerth, H. U., Züchner, H., & Schäfer, E. (2005). Chemical and physical surface and bulk material characterization of white ProRoot MTA and two Portland cements. *Dental Materials*, *21*(8), 731–738.
- Diogenes, A., Henry, M. A., Teixeira, F. B., & Hargreaves, K. M. (2013). An update on clinical regenerative endodontics. *Endodontic Topics*, *28*(1), 2–23.
- Diogenes, A., Ruparel, N. B., Shiloah, Y., & Hargreaves, K. M. (2016). Regenerative endodontics: A way forward. *The Journal of the American Dental Association*, *147*(5), 372–380.
- Duarte, M. A., Demarchi, A. C., Yamashita, J. C., Kuga, M. C., & Fraga, S. C. (2003). pH and calcium ion release of 2 root-end filling materials. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *95*(3), 345–347.
- Eftekhari, L., Ashraf, H., & Jabbari, S. (2017). Management of invasive cervical root resorption in a mandibular canine using Biodentine as a restorative material: a case report. *Iranian Endodontic Journal*, *12*(3), 386–389.

- El-Meligy, O. A., & Avery, D. R. (2006). Comparison of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide as pulpotomy agents in young permanent teeth (apexogenesis). *Pediatric Dentistry*, 28(5), 399–404.
- Estrela, C., Bammann, L. L., Pimenta, F. C., & Pecora, J. D. (2000). Control of microorganisms in vitro by calcium hydroxide pastes. *International Endodontic Journal*, 33(4), 359–365.
- File, B. S. (2010). *Active biosilicate technology*. Saint-Maur-des-Fossés Cedex, France: Septodont R&D Department.
- Ford, T. R. P., Torabinejad, M., McKendry, D. J., Hong, C. U., & Kariyawasam, S. P. (1995). Use of mineral trioxide aggregate for repair of furcal perforations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 79(6), 756–763.
- Fridland, M., & Rosado, R. (2005). MTA solubility: a long term study. *Journal of Endodontics*, 31(5), 376–379.
- Grech, L., Mallia, B., & Camilleri, J. (2013). Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials. *Dental Materials Journal*, 32(1), e20–e28.
- Guneser, M. B., Akbulut, M. B., & Eldeniz, A. U. (2013). Effect of various endodontic irrigants on the push-out bond strength of biodentine and conventional root perforation repair materials. *Journal of Endodontics*, 39(3), 380–384.
- Guneser, M. B., Kul, A. A., & Sariyilmaz, E. (2023). Push-out bond strength of a new calcium silicate-based sealer to root dentin after different irrigation protocols. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 37(12), 1845–1856.
- Haapasalo, M., Shen, Y., Qian, W., & Gao, Y. (2010). Irrigation in endodontics. *British Dental Journal*, 208(6), 299–303.
- Hachmeister, D. R., Schindler, W. G., Walker, W. A., & Thomas, D. D. (2002). The sealing ability and retention characteristics of mineral trioxide aggregate in a model of apexification. *Journal of Endodontics*, 28(5), 386–390.
- Hargreaves, K. M., Diogenes, A., & Teixeira, F. B. (2013). Treatment options for the immature tooth with a necrotic pulp. *Pediatric Dentistry*, 35(2), 129–140.
- Hashimoto, K., Kakehashi, A., Nagaoka, S., & Kawakami, T. (2018). Histopathological observation of regenerative endodontic procedures in immature dog teeth. *Journal of Hard Tissue Biology*, 27(4), 315–320.
- Hecova, H., Tzigkounakis, V., Merglova, V., & Netolicky, J. (2010). A retrospective study of 889 injured permanent teeth. *Dental Traumatology*, 26(6), 466–473.

- Holland, R., de Souza, V., Nery, M. J., Bernabé, F. E., Filho, J. A. O., & Dezan Junior, E. (2002). Calcium salts deposition in rat connective tissue after the implantation of calcium hydroxide-containing sealers. *Journal of Endodontics*, 28(3), 173–176.
- Huang, G. T. (2009). Apexification: the beginning of its end. *International Endodontic Journal*, 42(10), 855–866.
- Iwaya, S. I., Ikawa, M., & Kubota, M. (2001). Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dental Traumatology*, 17(4), 185–187.
- Kakoli, P., Nandakumar, R., Romberg, E., Arola, D., Tay, F. R., & Fouad, A. F. (2009). The effect of age on bacterial penetration of radicular dentin. *Journal of Endodontics*, 35(1), 78–81.
- Kaur, M., Singh, H., Dhillon, J. S., Batra, M., & Saini, M. (2017). MTA versus Biodentine: review of literature with a comparative analysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(8), ZG01–ZG05.
- Keiser, K., Johnson, C. C., & Tipton, D. A. (2000). Cytotoxicity of mineral trioxide aggregate using human periodontal ligament fibroblasts. *Journal of Endodontics*, 26(5), 288–291.
- Khatoon, B., Ahmed, R. K., Atif, A., & Ahmed, N. (2019). Evaluation of root canal configuration of maxillary and mandibular permanent canines in a Pakistani population using cone-beam computed tomography. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 31(3), 340–344.
- Kim, S. G., Malek, M., Sigurdsson, A., Lin, L. M., & Kahler, B. (2018). Regenerative endodontics: a comprehensive review. *International Endodontic Journal*, 51(12), 1367–1388.
- Kim, S. G., Zhou, J., Solomon, C., Zheng, Y., Suzuki, T., Chen, M., ... & Mao, J. J. (2012). Effects of growth factors on dental stem/progenitor cells. *Dental Clinics of North America*, 56(3), 563–575.
- Koh, E. T., McDonald, F., Ford, T. R. P., & Torabinejad, M. (1998). Cellular response to mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics*, 24(8), 543–547.
- Koh, E., Torabinejad, M., Pitt Ford, T., Brady, K., & McDonald, F. (1997). Mineral trioxide aggregate stimulates a biological response in human osteoblasts. *Journal of Biomedical Materials Research*, 37(4), 432–439.
- Kollar, E. J., & Baird, G. R. (1970). Tissue interactions in embryonic mouse tooth germs. II. The inductive role of the dental papilla. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 24(1), 173–186.

- Li, L., Wang, Z., & Ma, J. (2015). Impact of residual calcium hydroxide on the bond strength of root canal sealers: a systematic review. *The Journal of Adhesive Dentistry*, 17(3), 199–208.
- Liu, S., & Liang, J. (2020). Regenerative endodontics: from the concept of revascularization to the approach of cell homing and cell transplantation. *International Journal of Stomatology*, 13(2), 85–91.
- Luder, H. U. (2015). Malformations of the tooth root in humans. *Frontiers in Physiology*, 6, 307.
- Lumsden, A. G. S. (1988). Spatial organization of the epithelium and the role of neural crest cells in the initiation of the mammalian tooth germ. *Development*, 103(Supplement), 155–169.
- Murray, P. E., Garcia-Godoy, F., & Hargreaves, K. M. (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *Journal of Endodontics*, 33(4), 377–390.
- Nygaard-Østby, B. (1966). Introduction to regenerative endodontics. *Norske Tannlaegeforenings Tidende*, 76, 429–432.
- Ørstavik, D., & Haapasalo, M. (1990). Disinfection by endodontic irrigants and dressings of human dentine infected ex vivo. *Endodontics & Dental Traumatology*, 6(4), 142–149.
- Parirokh, M., & Torabinejad, M. (2010). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review —part II: leakage and biocompatibility investigations. *Journal of Endodontics*, 36(2), 190–202.
- Petti, S., Glendor, U., & Andersson, L. (2018). World traumatic dental injury prevalence and incidence, a meta-analysis—One billion living people have had traumatic dental injuries. *Dental Traumatology*, 34(2), 71–86.
- Porter, M. L., Bertó, A., Primus, C. M., & Watanabe, I. (2010). Physical and chemical properties of new-generation endodontic materials. *Journal of Endodontics*, 36(3), 524–528.
- Rajasekharan, S., Martens, L., Cauwels, R., & Verbeeck, R. M. H. (2014). Biodentine™ material characteristics and clinical applications: a review of the literature. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 15(3), 147–158.
- Roa, J. P., Gomez, M., & Ortiz, V. (2009). Biocompatibility of mineral trioxide aggregate (MTA): A review of the literature. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 1(1), 22–26.
- Roberts, H. W., Toth, J. M., Berzins, D. W., & Charlton, D. G. (2008). Mineral trioxide aggregate material use in endodontic treatment: a review of the literature. *Dental Materials*, 24(2), 149–164.

- Säidön, J., He, J., Zhu, Q., Safavi, K., & Spångberg, L. S. W. (2003). Cell and tissue reactions to mineral trioxide aggregate and Portland cement. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 95(4), 483–489.
- Sanghavi, T., Shah, N., & Shah, R. R. (2013). Comparative analysis of sealing ability of Biodentine and Calcium Phosphate Cement against Mineral Trioxide Aggregate (MTA) as a furcal perforation repair material (An in vitro study). *National Journal of Integrated Research in Medicine*, 4(4), 1–6.
- Sarkar, N., Caicedo, R., Ritwik, P., Moiseyeva, R., & Kawashima, I. (2005). Physicochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics*, 31(2), 97–100.
- Shabahang, S. (2013). Management of the immature apex. *Dental Clinics of North America*, 57(2), 291–304.
- Shabahang, S., Torabinejad, M., Boyne, P. P., Abedi, H., & McMillan, P. (1999). A comparative study of root-end induction using osteogenic protein-1, calcium hydroxide, and mineral trioxide aggregate in dogs. *Journal of Endodontics*, 25(1), 1–5.
- Sheehy, E. C., & Roberts, G. J. (1997). Use of calcium hydroxide for apical barrier formation and healing in non-vital immature permanent teeth: a review. *British Dental Journal*, 183(7), 241–246.
- Strom, T. (2012). Long-term results of apexification with calcium hydroxide. *Journal of Dental Research*, 91(7), 55–60.
- Ten Cate, A. R. (1996). *Oral Histology: Development, Structure, and Function* (5th ed.). St. Louis, MO: Mosby.
- Thesleff, I., & Sharpe, P. (1997). Signalling networks regulating dental development. *Mechanisms of Development*, 67(2), 111–123.
- Torabinejad, M., Ford, T. R. P., Abedi, H. R., Kariyawasam, S. P., & Tang, H. M. (1998). Tissue reaction to implanted root end filling materials in the tibia and mandible of guinea pigs. *Journal of Endodontics*, 24(7), 468–471.
- Torabinejad, M., Hong, C., Ford, T. P., & Kettering, J. D. (1995). Antibacterial effects of some root end filling materials. *Journal of Endodontics*, 21(8), 403–406.
- Torabinejad, M., & Parirokh, M. (2010). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review —part I: chemical, physical, and antibacterial properties. *Journal of Endodontics*, 36(1), 16–27.
- Torabinejad, M., & White, D. J. (1995). *Tooth filling material and method of use*. U.S. Patent No. 5,415,547. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

- Trevino, E. G., Patwardhan, A. N., Henry, M. A., Perry, G., Dybdal-Hargreaves, N., Hargreaves, K. M., & Diogenes, A. (2011). Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. *Journal of Endodontics*, 37(8), 1109–1115.
- Trope, M. (2010). Regenerative potential of dental pulp. *Journal of Endodontics*, 36(3), 386–390.
- Türker, S. A., Uzunoğlu, E., & Santos, J. N. (2013). The effect of different irrigation solutions on the push-out bond strength of Biodentine. *Journal of Endodontics*, 39(3), 380-384.
- Utneja, S., Nawal, R. R., Talwar, S., & Verma, M. (2015). Current perspectives of bio-active cements in endodontics. *Journal of Conservative Dentistry*, 18(4), 276–282.
- Wigler, R., Kaufman, A. Y., Lin, S., Steinbock, N., Hazan-Molina, H., & Torneck, C. D. (2013). Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *Journal of Endodontics*, 39(3), 319–326.
- Xie, Y., Zhang, D., Liu, G., & et al. (2021). Research progress of regenerative endodontics based on dental pulp stem cells. *Chinese Journal of Stomatology*, 56(12), 1234–1240.
- Yanpiset, K., & Trope, M. (2000). Pulp revascularization of replanted immature dog teeth after different treatment methods. *Dental Traumatology*, 16(5), 211–217.
- Zeng, Q., Nguyen, S., Zhang, H., Chebrolu, H. P., Alzebdeh, D., Badi, M. A., ... & Yang, M. (2016). Release of growth factors into root canal by irrigations in regenerative endodontics. *Journal of Endodontics*, 42(12), 1760–1766.



BÖLÜM 30

Biyomateryallerde Güncel Yaklaşımlar: PAEK Ailesinin Evrimi ve PEEK'ten PEKK'e Geçiş

Sedef Kurt Çıralık¹ & Gizem Yılmaz²

PAEK Polimerlerinin Gelişimi ve Diş Hekimliğindeki Yeri

Günümüzde artan estetik kaygılar, diş hekimliğinde metal içermeyen restoratif çözümlere olan talebi belirgin şekilde yükseltmiştir. Bu eğilim doğrultusunda, oral implantoloji ve protez alanında polimer esaslı biyomateryallerin klinik kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu doğrultuda, poliarileterketon (PAEK) ailesinin diş hekimliği pratiğinde en sık tercih edilen ve üzerinde en çok çalışma yapılan iki üyesi PEEK ve PEKK polimerleridir (Alqurashi, Khurshid, Syed, Habib, Rokaya, & Zafar, 2021; Ortega-Martínez, Farré-Lladós, Cano-Batalla, & Cabratosa-Termes, 2017).

PAEK polimerlerinin endüstriyel alandaki başarısı, yüksek biyoyumluluk ve dayanıklılık gerektiren tıbbi uygulamaların önünü açmıştır. PEEK'e kıyasla %80 daha yüksek kompresif dirence sahip olan yeni nesil PEKK materyalleri, tıpta titanyum ve Co-Cr alaşımlarının yerini almaya başlamıştır (Kurtz & Devine, 2007; Toth et al., 2006). Kraniyal rekonstrüksiyonlar ve spinal implantlar gibi ortopedik cerrahi alanlarının yanı sıra, diş hekimliğinde de metal-desteksiz çözümler sunmaktadır. ,

Özellikle geçici implant üst yapıları, hareketli protezlerin ana bağlayıcıları, teleskop kronlar ve hibrit protez altyapıları, bu polimerlerin dental alandaki baskın kullanım alanlarını oluşturmaktadır (Dawson et al., 2018; Zoidis, 2018).

PAEK ailesine mensup polimerlerin genel karakteristik özellikleri şu parametreler ile özetlenebilir (McKeen, 2012):

- Termal artışlara rağmen stabilitesini koruyan yüksek mekanik dayanım,
- Diş kaynaklı darbe ve şoklara karşı gelişmiş direnç,
- Yüzey aşınmasına (tribolojik etkiler) karşı mukavemet,
- Düşük oranda su emilimi (hidrolitik stabilite),
- Kimyasal çözücülere ve ajanlara karşı direnç,

¹ Arş. Gör., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 0009-0004-7454-5369

² Öğr. Gör., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 0009-0004-0428-9443

- Radyasyon maruziyetine karşı potansiyel dayanıklılık

Yapısal Özellikler ve PEEK-PEKK Ayrımı

Termoplastik özellik gösteren PEEK ve PEKK, aromatik omurga üzerinde eter ve keton fonksiyonel gruplarının birbirine bağlandığı polimerlerdir. PAEK ailesi genel olarak, eter ve keton bağlarının farklı dizilimlerine sahip doğrusal (lineer) aromatik yapılardan oluşur (Toth et al., 2006). Bu polimerlerin karakteristik özellikleri, büyük ölçüde yapılarındaki keton/eter oranına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Öyle ki, keton gruplarının eter gruplarına kıyasla artması, polimer zincirinin rijiditesini (sertliğini) ve erime sıcaklığını doğrudan yükseltmektedir (Fuhrmann, Steiner, Freitag-Wolf, & Kern, 2014).

PAEK ailesinin en popüler üyeleri olan PEEK ve PEKK, temelde aynı polimer zincirini paylaşıyorlar da, zincir üzerindeki fonksiyonel grupların dizilimi ve oranları ile birbirlerinden ayrılırlar. Biyomateryal literatürünün temel kaynaklarından Kurtz (2019) tarafından detaylandırıldığı üzere; PEEK molekülü eter-eter-keton (oran 2:1) dizilimine sahipken, PEKK molekülü eter-keton-keton (oran 1:1) yapısıyla karakterizedir.

PEKK yapısına eklenen bu ikinci keton grubu, moleküler omurganın (backbone) rijiditesini artırarak materyale daha yüksek bir polarite kazandırır. Alsdon ve ark. (2017) tarafından belirtildiği gibi; bu yapısal modifikasyon, PEKK'in camsı geçiş (T_g) ve erime (T_m) sıcaklıklarını PEEK'e kıyasla yükseltmekte; sonuç olarak materyalin termal ve mekanik streslere karşı direncini artırmaktadır.

Restoratif diş hekimliğinde materyal seçimini belirleyen en kritik faktörlerden biri, materyalin doğal diş dokusunu taklit edebilme yeteneğidir. PEKK, 65 MPa düzeyindeki dayanıklılığı ve üstün kırılma direncinin yanı sıra, sahip olduğu şok absorpsiyon (darbe emme) kapasitesiyle öne çıkmaktadır (Schwitalla, Spintig, Kallage, & Müller, 2015; Song et al., 2018). Biyomekanik açıdan incelendiğinde; PEKK'in dentine benzer bir basınç dayanımına sahip olduğu, ancak elastisite modülünün dentinden daha düşük ve kortikal kemiğe oldukça yakın olduğu görülmektedir. Bu 'biyomimetik' özellik, implant çevresindeki stres dağılımını optimize ederek PEKK'i ideal bir implant biyomateryali adayı yapmaktadır (Song et al., 2018).

Materyalin yüzey özellikleri, bakteriyel kolonizasyon eğilimini doğrudan etkilemektedir. Sorte, Bhat ve Hegde (2017) tarafından yürütülen in-vitro çalışmalarda, PEKK yüzeyinin PEEK materyaline kıyasla belirgin şekilde daha düşük bakteriyel adezyon sergilediği rapor edilmiştir. Sayısal veriler incelendiğinde; Staphylococcus epidermidis tutulumunda %37'lik bir azalma kaydedilirken, beş günlük kültür süreci sonunda Pseudomonas aeruginosa'nın yüzeye tutunması ve çoğalmasında PEEK grubuna göre yaklaşık %50 oranında bir düşüş gözlenmiştir.

Biyolojik yanıt açısından in-vivo veriler de bu bulguları destekler niteliktedir. Moore ve ark. (1997) laboratuvar fareleri üzerinde gerçekleştirdikleri deneylerde, PEKK materyalinin geleneksel PMMA'ya kıyasla dokuda daha az inflamatuvar yanıtı (yangısal reaksiyona) neden olduğunu bildirmişlerdir.

Klinik pratikte PEKK, estetik gereksinimlere göre monolitik (tek parça) olarak veya rezin esaslı materyallerle venelelenerek kullanılabilir (Alqurashi et al., 2021). Ancak, özellikle veneleli uygulamalarda, üst yapı ile PEKK altyapı arasındaki bağlantının (bonding) stabilitesi, restorasyonun uzun ömürlülüğü için kritik bir parametredir. Bu nedenle literatürde, adezyonu güçlendirmek amacıyla PEKK'e özel çeşitli yüzey modifikasyonları ve adeziv sistem protokolleri geliştirilmiştir (Gama et al., 2020; Lümckemann, Eichberger, & Stawarczyk, 2020).

Üretim Parametreleri ve Kristalinite

PEEK materyali genellikle stabil ve sabit bir kristal yapı sergilerken; PEKK polimerinin mikroyapısı, üretim parametrelerine bağlı olarak manipüle edilebilir bir esneklik sunar. Han ve ark. (2022) güncel derlemesinde vurgulandığı üzere; PEKK, amorf (daha şeffaf ve esnek) veya kristalin (daha sert ve opak) fazlarda bulunabilme gibi benzersiz bir özelliğe sahiptir.

Termal davranış açısından incelendiğinde, PEKK hem amorf hem de kristalin özellik gösterebilen çok yönlü bir polimerdir. Polimerin erime noktası, zincirdeki segmentlerin dizilimine göre değişir: %60 düz ve %40 bükülmüş segment oranına sahip bir PEKK 305°C'de erirken; düz segment oranı %80'e (bükülmüş %20) çıktığında erime noktası 360°C'ye yükselir. Bu termal esneklik, PEKK materyalinin hem CAD/CAM (kazıma) hem de sıcak presleme yöntemleriyle işlenmesine olanak tanır (Fuhrmann, Steiner, Freitag-Wolf, & Kern, 2014).

Biyomekanik Üstünlükler:

- **Düşük Yoğunluk ve Ağırlık:** Metal alaşımlarına kıyasla belirgin şekilde daha hafif olmaları, hastaların protez ağırlığına bağlı konforsuzluğunu minimize eder.

- **Elastisite Uyumu ve Şok Emiciliği:** Materyalin elastisite modülünün kortikal kemiğe yakınlığı, çiğneme kuvvetlerinin (oklüzal stres) daha dengeli dağılmasını sağlar ve implant çevresindeki kemik yıkımını (stress shielding) önler. Ayrıca, darbe kuvvetlerini sönmüleme (şok absorpsiyonu) yeteneği, üst yapı ve implant parçalarını korur.

- **Yorgunluk Direnci:** Tekrarlayan çiğneme döngüleri altında materyal yorgunluğuna karşı gösterdiği direnç, uzun dönem klinik başarıyı destekler (Najeeb, Zafar, Khurshid, & Siddiqui, 2016).

Materyalin uzun dönem başarısını öngören yorulma (fatigue) testleri de bu üstünlüğü desteklemektedir. Alsadon ve ark. (2020) tarafından yürütülen

karşılaştırmalı çalışmada; PEKK kuronların yorulma sınırı (790 N), geleneksel Nikel-Krom (608 N) ve Zirkonya (442 N) kuronlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada PEKK, Kobalt-Krom ve PMMA (750 N) ile benzer bir performans sergileyerek rijit materyallere karşı esnek yapısının avantajını kanıtlamıştır (Fuhrmann, Steiner, Freitag-Wolf, & Kern, 2014; Alsadon et al., 2020).

Biyolojik ve Kimyasal Avantajlar:

- **Biyouyumluluk ve İnert Yapı:** Metallerin aksine korozyona uğramaması ve galvanik akım oluşturmaması, doku dostu bir profil çizer.

- **Hijyen ve Konfor:** Düşük yüzey enerjisine bağlı olarak plak birikimine (afinitesine) daha az meyillidir. Ayrıca, metalik tat hissi oluşturmaması ve alerjenik potansiyelinin düşüklüğü hasta memnuniyetini artırır (Najeeb, Zafar, Khurshid, & Siddiqui, 2016).

Metakrilat bazlı reçinelerden farklı olarak polimerizasyon sonrası serbest monomer açığa çıkarmayan PAEK grubu, toksikolojik açıdan son derece güvenli bir profil çizmektedir. Literatürde PEEK ve PEKK materyallerine bağlı gelişen bir alerji vakasının bulunmaması da bu durumu destekler niteliktedir (Ali, Baker, Sereno, & Martin, 2020). 1980'lerden itibaren ortopedi ve omurga cerrahisinde standart bir biyomateryal haline gelen bu polimerler, günümüzde dental protez kaideleri ve sabit restorasyonlar gibi çeşitli protetik çözümlerde başarıyla uygulanmaktadır (Tekin, Cangül, Adıgüzel, & Değer, 2018).

Klinik Uygulama Alanları ve Tasarım Kriterleri

Protetik diş eti rekonstrüksiyonu ve veneerleme aşamasında ise materyal seçimi bir diğer önemli parametredir. Her ne kadar pembe porselenler estetik avantajlar sunsa da; fırınlama sırasındaki büzülme, kırılma riski, tamir zorluğu ve maliyet gibi dezavantajları klinisyenleri alternatif arayışlara itmiştir (Çiftçi, 2000; Eskitaşcıoğlu, Değirmenci, & Değirmenci, 2019). Bu bağlamda, darbe sönümleme (shock absorption) kapasiteleri ve esneklikleriyle öne çıkan kompozit ve akrilik rezinler, oklüzal yüklerin implant-kemik arayüzüne iletimini optimize etmektedir (Skalak, 1983). Menini ve ark. (2013), rijit bir altyapı üzerine uygulanan kompozit materyalin, seramik ve zirkonyaya kıyasla oklüzal şokları çok daha etkin bir şekilde absorbe ettiğini ve yükü implantlara eşit dağıttığını göstermiştir. Bu nedenle, söz konusu 'rijit altyapı - esnek üst yapı' kombinasyonu, implant destekli protezler için ideal bir biyomekanik çözüm olarak öne çıkmaktadır (Menini et al., 2013).

PEKK polimeri kullanılarak üretilen protez altyapılarının mekanik stabilitesi, materyalin minimum boyutsal gerekliliklerine sadık kalınmasına bağlıdır. Üretici firma (Cendres+Métaux) yönergeleri doğrultusunda, altyapı tasarımında konnektör bağlantı alanının en az 14mm² olması tavsiye edilmektedir (High performance polymer for definitive aesthetic restorations on implants: Scientific

documentation, 2019). Hibrit protez tasarımlarında ise, üst yapıyı oluşturan akrilik materyalin kırılma direncini optimize etmek adına veneer kalınlığının 1,5–2 mm aralığında tutulması gerektiği bilinmektedir (Drago & Howell, 2015). Ancak klinik çalışmalar, hibrit protezlerin uzun dönem başarısı için sadece veneer kalınlığının yeterli olmadığını; altyapı dikey boyutunun (kalınlığının) da minimum 4–5 mm seviyesinde kurgulanması gerektiğini ortaya koymaktadır (Drago, 2018; Malo et al., 2018).

PEKK polimerinin termal işleme parametrelerinde sunduğu geniş tolerans aralığı (processing window), materyali özellikle kuron ve sabit diş protezlerinin (FDP) üretimi için cazip bir seçenek haline getirmektedir. Bu üretim esnekliği, materyalin kristalinite oranının ve dolayısıyla rijiditesinin (katılgının) modifiye edilmesine imkan tanır. Klinik endikasyona göre özelleştirilebilen bu yapı sayesinde; yüksek mekanik dayanım gerektiren sabit restorasyonlarda 'Kristalin PEKK' tercih edilirken, esneklik ve şok emiciliğin ön planda olduğu hareketli protez kaidelerinde 'Amorf PEKK' kullanılabilir. Ancak, bu çok yönlü kullanım potansiyelinin uzun dönemli klinik başarıya dönüşebilmesi için temel ön koşul; restorasyonun ağız içi ortamda maruz kalacağı termal ve mekanik döngülere direnç gösterecek, yeterli ve güvenilir bir adeziv bağlanma (bonding) dayanımının sağlanmasıdır (Copponnex & DeCarmine, 2009).

Klinik pratikte Cr-Co gibi geleneksel metal alaşımları ile kıyaslandığında; PEEK ve PEKK altyapılı sistemler biyomekanik ve biyolojik açıdan çok yönlü avantajlar sunmaktadır. Materyalin kemik dokusuna yakın elastisite modülü ve şok absorpsiyon kapasitesi, metal-desteksiz, korozyona uğramayan ve doku dostu bir restorasyon imkanı sağlar. Ayrıca, düşük plak tutulumu ve alerjenik risk taşımaması klinik başarıyı destekleyen faktörlerdir (Al-İmam et al., 2016; Micovic et al., 2021). Harb ve ark. (2019) bulgularına göre, CAD/CAM teknolojisi ile üretilen PEEK altyapılar, hem konvansiyonel hem de dijital yöntemlerle üretilen metal altyapılara kıyasla daha üstün bir doku uyumu sergilemektedir. Biyomekanik açıdan bir diğer kritik nokta ise stres iletimidir; PEEK iskeletler, özellikle periodontal desteği azalmış zayıf dişler üzerinde, metal iskeletlere nazaran çiğneme kuvvetlerini daha az stres oluşturacak şekilde sönümleyebilmektedir (Tribst et al., 2020).

FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından oromaksillofasiyal ve spinal cerrahi uygulamaları için onaylanan PEKK; gösterdiği mükemmel biyouyumluluk profiliyle titanyuma güçlü bir alternatif olarak sunulmaktadır (Adamzyk et al., 2016; Amornvit, Rokaya, & Sanohkan, 2019). Metal alerjisi olan hastalar için sunduğu 'metalsiz restorasyon' seçeneği, materyalin klinik endikasyonlarını daha da genişletmektedir (Schwitalla, Spintig, Kallage, & Müller, 2015; Wang, Bhardwaj, & Webster, 2017).

Özellikle Cendres+Métaux (Pektkon®) gibi ticari formülasyonlarda, materyalin soğutma hızı kontrol edilerek kristalinite oranı artırılabilir.

Yavaş soğutma protokolü ile elde edilen yüksek kristalinite, materyalin sertliğini artırırken şok emici (shock-absorbing) özelliğinden ödün vermemesini sağlar. Bu faz dönüşümü yeteneği, klinisyene vaka endikasyonuna (örn: esneklik gerektiren geçici kuronlar veya rijitlik gerektiren implant üst yapıları) göre materyal özelliklerini optimize etme şansı tanımaktadır (Han et al., 2022).

Bağlanma Dayanımı ve Yüzey İşlemleri

Geleneksel PEEK uygulamalarında baskın olan kumlama yönteminin aksine, güncel PEKK araştırmaları kimyasal ve nano-teknolojik yüzey işlemlerine yoğunlaşmıştır. PEKK'in moleküler yapısındaki ekstra keton grupları, MDP bazlı universal adezivlerle güçlü bir kimyasal bağ (bonding) kurmaya daha isteklidir. Mekanik retansiyon arayışında ise 'Femtosecond Lazer' teknolojisi öne çıkmaktadır. Kumlama işleminin materyal yüzeyinde yarattığı stres ve düzensiz deformasyon yerine; lazer ile oluşturulan homojen nano-yapılar, yüzey enerjisini optimize eder. Çalışmalar, bu non-destrüktif yaklaşımın, bağlanma değerlerinde %40'a varan bir artış sağladığını göstermektedir (Küçükkekenci, Dede, & Kahveci, 2021).

Klinik restorasyonların uzun dönem başarısını belirleyen en kritik faktörlerden biri, materyal ile diş dokusu arasındaki adeziv bağlantının kalitesidir. PEEK, kimyasal olarak inert ve apolar yapısı nedeniyle, geleneksel adeziv sistemlere karşı dirençli bir profil çizerken; PEKK polimeri bu konuda belirgin bir avantaj sunmaktadır. PEKK'in moleküler omurgasında yer alan yoğun keton grupları, materyale polar bir karakter kazandırarak yüzey enerjisini artırır ve ıslanabilirliği optimize eder. Bu kimyasal afinite, yüzey işlemlerinin etkinliğini de artırmaktadır. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalar; kumlama, plazma aktivasyonu veya özel primer uygulamaları sonrasında PEKK materyalinin, PEEK'e kıyasla rezin simanlarla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek Makaslama Bağlanma Dayanımı (Shear Bond Strength - SBS) değerlerine ulaştığını kanıtlamıştır (Fuhrmann, Steiner, Freitag-Wolf, & Kern, 2014; Stawarczyk et al., 2013).

PEKK materyali ile dental kompozit rezinler arasındaki adezyon başarısını artırmak amacıyla farklı yüzey kondisyonlama protokolleri literatürde geniş yer bulmuştur. Lee ve ark. (2017) tarafından yürütülen kapsamlı çalışmada; 50 µm ve 110 µm partikül boyutlarıyla uygulanan mekanik yüzey pürüzlendirme işlemlerinin, %95 sülfürik asit ile yapılan kimyasal dağlamaya kıyasla daha üstün bağlanma dayanımı sağladığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, adeziv sistemlerin kimyasal içeriğinin önemi de vurgulanmış; özellikle MDP (10-metakriloiloksidesil dihidrojen fosfat) ve silan içeren 'Single Bond Universal' gibi çok yönlü (universal) adezivlerin, uygulanan tüm yüzey işlemlerinde etkin bir bağlanma performansı sergilediği gözlenmiştir.

Öte yandan Labriaga et al. (2018), yüzey aktivasyonunu bir adım ileri taşıyarak kumlama işlemine ek olarak plazma tedavisini (plasma treatment)

entegre etmişler; bu kombinasyonun rezin siman ile PEKK arasındaki bağlanma dayanımını anlamlı ölçüde artırdığını bildirmişlerdir.

Ancak, tüm bu üstün özelliklerine rağmen PAEK grubu materyaller, opak ve grimsi-beyaz renk skalaları nedeniyle estetik beklentinin yüksek olduğu ön bölge restorasyonlarında monolitik (tek parça) olarak kullanılamamaktadır. Bu estetik limitasyon, materyalin doğal diş görünümü kazanabilmesi için kompozit rezinler ile kaplanmasını (venerlenmesini) zorunlu kılar (Sproesser et al., 2014). Tam bu noktada, restorasyonun uzun ömürlülüğü açısından altyapı ile kaplama materyali arasındaki bağlanma (adezyon) hayati önem taşır. Fakat PEEK ve PEKK polimerlerinin kimyasal olarak inert (tepkimeye girmeyen) yapısı, düşük yüzey enerjisi ve yüzey modifikasyonlarına karşı dirençli olması, güçlü bir kimyasal bağlantı kurulmasını güçleştiren temel faktörlerdir (Gama et al., 2020).

PEEK ve PEKK materyallerinin doğal yapısında bulunan grimsi renk tonunun maskelenmesi ve üzerine uygulanacak estetik materyal ile arayüz bağlantısının güçlendirilmesi, klinik başarı için kritik bir aşamadır (Jahandideh, Falahchai, & Pourkhalili, 2020; Rosentritt et al., 2015). Literatür verileri incelendiğinde; Rosentritt ve ark. (2015), asitleme ve tribokimyasal silika kaplama gibi yüzey işlemlerine ek olarak uygulanan opak tabakanın, makaslama bağlanma dayanımını (shear bond strength) belirgin şekilde artırdığını rapor etmişlerdir.

SONUÇ

Poliarileterketon (PAEK) ailesinin evrimi, diş hekimliğinde metal-desteksiz biyomateryal arayışına güçlü bir yanıt sunmuştur. Bu aile içinde özellikle PEKK, yapısal modifikasyonları sayesinde PEEK'e kıyasla daha gelişmiş termal, mekanik ve biyomekanik özellikler ortaya koymaktadır. Artmış keton oranına bağlı olarak yükselen moleküler rijidite ve termal stabilite, PEKK'i yüksek dayanım gerektiren protetik uygulamalar için dikkat çekici bir alternatif haline getirmiştir.

PEKK'in modifiye edilebilir kristalinite yapısı, üretim parametrelerine bağlı olarak materyalin rijidite ve esneklik özelliklerinin kontrol edilebilmesine olanak tanımaktadır. Bu özellik, klinik endikasyona göre özelleştirilebilir biyomekanik davranış elde edilmesini mümkün kılar. Elastisite modülünün kemik dokusuna yakınlığı ve şok absorpsiyon kapasitesi, özellikle implant destekli restorasyonlarda stres iletimini optimize ederek biyomimetik bir yaklaşım sunmaktadır. Aynı zamanda yüksek yorulma direnci ve favorable kırılma davranışı, uzun dönem mekanik stabilite açısından önemli avantajlar sağlamaktadır.

Biyolojik açıdan değerlendirildiğinde, PEKK'in inert yapısı, düşük plak birikim eğilimi ve korozyona uğramaması klinik güvenliğini destekleyen temel faktörlerdir. Opak yapısı estetik açıdan veneerlenecek restorasyonlarda bir sınırlılık oluşturmakla birlikte, uygun tasarım kriterleri ve kontrollü üretim

parametreleri ile desteklendiğinde PEKK altyapılar hem sabit hem de hareketli protezlerde güvenilir bir seçenek haline gelmektedir.

Sonuç olarak, PEKK yalnızca PEEK'in bir alternatifi değil; geliştirilmiş moleküler mimarisi sayesinde protetik diş hekimliğinde daha ileri düzey biyomekanik performans sunan yeni nesil bir yüksek performanslı polimerdir. Uzun dönem klinik verilerin artmasıyla birlikte, PEKK'in metal alaşımlara karşı daha güçlü bir konum elde etmesi ve dijital üretim teknolojileriyle entegre biçimde rutin klinik uygulamalarda daha geniş yer bulması beklenmektedir.

KAYNAKÇA

- Alqurashi, H., Khurshid, Z., Syed, A. U. Y., Habib, S. R., Rokaya, D., & Zafar, M. S. (2021). Polyetherketoneketone (PEKK): An emerging biomaterial for oral implants and dental prostheses. *Journal of Advanced Research*, 28, 87–95.
- Ortega-Martínez, J., Farré-Lladós, M., Cano-Batalla, J., & Cabratosa-Termes, J. (2017). Polyetheretherketone (PEEK) as a medical and dental material: A literature review. *Medical Research Archives*, 5(4).
- Kurtz, S. M., & Devine, J. N. (2007). PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials*, 28(32), 4845–4869.
- Toth, J. M., Wang, M., Estes, B. T., Scifert, J. L., Seim, H. B., & Turner, A. S. (2006). Polyetheretherketone as a biomaterial for spinal applications. *Biomaterials*, 27(3), 324–334.
- Dawson, J. H., Hyde, B., Hurst, M., Harris, B. T., & Lin, W.-S. (2018). Polyetherketoneketone (PEKK), a framework material for complete fixed and removable dental prostheses: A clinical report. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 119(6), 867–872.
- Zoidis, P. (2018). The all-on-4 modified polyetheretherketone treatment approach: A clinical report. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 119(4), 516–521.
- McKeen, L. W. (2012). *Film properties of plastics and elastomers*. William Andrew Publishing.
- Fuhrmann, G., Steiner, M., Freitag-Wolf, S., & Kern, M. (2014). Resin bonding to three types of polyaryletherketones (PAEKs)—durability and influence of surface conditioning. *Dental Materials*, 30(3), 357–363.
- Kurtz, S. M. (2019). *PEEK biomaterials handbook* (2nd ed.). William Andrew Publishing.
- Alsadon, O., Patrick, D., Johnson, A., Pollington, S., & Wood, D. (2017). Fracture resistance of PEKK and PEEK materials used for fixed dental prostheses. *Journal of Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 69, 1–7.
- Schwitalla, A. D., Spintig, T., Kallage, I., & Müller, W.-D. (2015). Flexural behavior of PEEK materials for dental application. *Dental Materials*, 31(11), 1377–1384.
- Song, C.-H., Choi, J.-W., Jeon, Y.-C., Jeong, C.-M., Lee, S.-H., Kang, E.-S., ... Huh, J.-B. (2018). Comparison of the microtensile bond strength of a polyetherketoneketone (PEKK) tooth post cemented with various surface treatments and various resin cements. *Materials*, 11(6), 916.
- Sorte, N., Bhat, V., & Hegde, C. (2017). Poly-ether-ether-ketone (PEEK): A review. *International Journal of Recent Scientific Research*, 8, 19208–19211.

- Moore, R., Beredjikian, P., Rhoad, R., Theiss, S., Cuckler, J., Ducheyne, P., ... Baker, D. G. (1997). A comparison of the inflammatory potential of particulates derived from two composite materials. *Journal of Biomedical Materials Research*, 34(2), 137–147.
- Alqurashi, H., Khurshid, Z., Syed, A. U. Y., Rashid Habib, S., Rokaya, D., & Zafar, M. S. (2021). Polyetherketoneketone (PEKK): An emerging biomaterial for oral implants and dental prostheses. *Journal of Advanced Research*, 28, 87–95.
- Gama, L. T., Duque, T. M., Özcan, M., Philippi, A. G., Mezzomo, L. A. M., & Gonçalves, T. M. S. V. (2020). Adhesion to high-performance polymers applied in dentistry: A systematic review. *Dental Materials*, 36(4), e93–e108.
- Lümkemann, N., Eichberger, M., & Stawarczyk, B. (2020). Bond strength between a high-performance thermoplastic and a veneering resin. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 124(6), 790–797.
- Han, X., Yang, D., et al. (2022). Carbon fiber reinforced PEEK and PEKK comparison: A review. *Polymers*, 14(1).
- Najeeb, S., Zafar, M. S., Khurshid, Z., & Siddiqui, F. (2016). Applications of polyetheretherketone (PEEK) in oral implantology and prosthodontics. *Journal of Prosthodontic Research*, 60(1), 12–19.
- Alsadon, O., Wood, D., Patrick, D., & Pollington, S. (2020). Fatigue behavior and damage modes of high performance poly-ether-ketone-ketone PEKK bilayered crowns. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 110, 103957.
- Ali, Z., Baker, S., Sereno, N., & Martin, N. (2020). A pilot randomized controlled crossover trial comparing early OHRQoL outcomes of cobalt-chromium versus PEEK removable partial denture frameworks. *The International Journal of Prosthodontics*, 33(4), 386–392.
- Tekin, S., Cangül, S., Adıgüzel, Ö., & Değer, Y. (2018). Areas for use of PEEK material in dentistry. *International Dental Research*, 8(2), 84–92.
- Çiftçi, Y. (2000). The effect of veneering materials on stress distribution in implant-supported fixed prosthetic restorations. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 15(4).
- Eskitaşcıoğlu, M., Değirmenci, A., & Değirmenci, B. Ü. (2019). Gingiva-colored composites with the latest indications. *Dental and Medical Journal-Review*, 1(2), 12–19.
- Skalak, R. (1983). Biomechanical considerations in osseointegrated prostheses. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 49(6), 843–848.

- Menini, M., Conserva, E., Tealdo, T., Bevilacqua, M., Pera, F., Signori, A., ... Pera, P. (2013). Shock absorption capacity of restorative materials for dental implant prostheses: An in vitro study. *The International Journal of Prosthodontics*, 26(6), 549–556.
- High performance polymer for definitive aesthetic restorations on implants: Scientific documentation. (2019). Retrieved May 18, 2022, from <https://www.cmsa.ch/index>
- Drago, C., & Howell, K. (2015). Concepts for designing and fabricating metal implant frameworks for hybrid implant prostheses. *Journal of Prosthodontics on Dental Implants*, 152–165.
- Drago, C. (2018). Ratios of cantilever lengths and anterior-posterior spreads of definitive hybrid full-arch, screw-retained prostheses: Results of a clinical study. *Journal of Prosthodontics*, 27(5), 402–408.
- Malo, P., de Araujo Nobre, M., Moura Guedes, C., Almeida, R., Silva, A., Sereno, N., ... Legatheaux, J. (2018). Short-term report of an ongoing prospective cohort study evaluating the outcome of full-arch implant-supported fixed hybrid polyetheretherketone-acrylic resin prostheses and the All-on-Four concept. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 20(5), 692–702.
- Copponnex, T., & DeCarmine, A. (2009). Reevaluating thermoplastics: How good is PEEK, really, for aesthetic and long-term structural applications. *European Medical Device Technology*. Retrieved from www.devicelink.com/emdm/archive/09/03/015.html
- Micovic, D., Mayinger, F., Bauer, S., Roos, M., Eichberger, M., & Stawarczyk, B. (2021). Is the high-performance thermoplastic polyetheretherketone indicated as a clasp material for removable dental prostheses? *Clinical Oral Investigations*, 25(5), 2859–2866.
- Al-Imam, H., Benetti, A. R., Özhayat, E. B., Pedersen, A. M. L., Johansen, J. D., Thyssen, J. P., ... Gotfredsen, K. (2016). Cobalt release and complications resulting from the use of dental prostheses. *Contact Dermatitis*, 75(6), 377–383.
- Harb, I. E., Abdel-Khalek, E. A., & Hegazy, S. A. (2019). CAD/CAM constructed poly (etheretherketone)(PEEK) framework of Kennedy class I removable partial denture: A clinical report. *Journal of Prosthodontics*, 28(2), e595–e598.
- Tribst, J. P. M., Dal Piva, A. M. d. O., Borges, A. L. S., Araújo, R. M., da Silva, J. M. F., Bottino, M. A., ... de Jager, N. (2020). Effect of different materials and undercut on the removal force and stress distribution in circumferential clasps during direct retainer action in removable partial dentures. *Dental Materials*, 36(2), 179–186.

- Amornvit, P., Rokaya, D., & Sanohkan, S. (2019). Applications of PEEK in implant retained finger prosthesis. *Journal of International Dental and Medical Research*, 12(4), 1606–1609.
- Adamzyk, C., Kachel, P., Hoss, M., Gremse, F., Modabber, A., Hoelzle, F., ... Lethaus, B. (2016). Bone tissue engineering using polyetherketoneketone scaffolds combined with autologous mesenchymal stem cells in a sheep calvarial defect model. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44(8), 985–994.
- Wang, M., Bhardwaj, G., & Webster, T. J. (2017). Antibacterial properties of PEKK for orthopedic applications. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 6471.
- Küçükekenci, A. S., Dede, D. Ö., & Kahveci, Ç. (2021). Effect of different surface treatments on the shear bond strength of PAEKs to composite resin. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 35(7), 743-757.
doi:10.1080/01694243.2021.1889840
- Fuhrmann, G., Steiner, M., Freitag-Wolf, S., & Kern, M. (2014). Resin bonding to three different PEEK materials. *Dental Materials*, 30(4), 357–363.
- Stawarczyk, B., Taug, S., Roos, M., et al. (2013). Bonding of composite resins to polyetheretherketone: The influence of surface treatments and conditioning time. *The Journal of Adhesion Dentistry*, 15(4), 319–328.
- Lee, K.-S., Shin, M.-S., Lee, J.-Y., Ryu, J.-J., & Shin, S.-W. (2017). Shear bond strength of composite resin to high performance polymer PEKK according to surface treatments and bonding materials. *The Journal of Advanced Prosthodontics*, 9(5), 350–357.
- Labriaga, W., Song, S.-Y., Park, J.-H., Ryu, J.-J., Lee, J.-Y., & Shin, S.-W. (2018). Effect of non-thermal plasma on the shear bond strength of resin cements to polyetherketoneketone (PEKK). *The Journal of Advanced Prosthodontics*, 10(6), 408.
- Sproesser, O., Schmidlin, P. R., Uhrenbacher, J., Eichberger, M., Roos, M., & Stawarczyk, B. (2014). Work of adhesion between resin composite cements and PEEK as a function of etching duration with sulfuric acid and its correlation with bond strength values. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 54, 184–190.
- Jahandideh, Y., Falahchai, M., & Pourkhalili, H. (2020). Effect of surface treatment with Er:YAG and CO2 lasers on shear bond strength of polyether ether ketone to composite resin veneers. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 11(2), 153–159.
- Rosentritt, M., Preis, V., Behr, M., Sereno, N., & Kolbeck, C. (2015). Shear bond strength between veneering composite and PEEK after different surface modifications. *Clinical Oral Investigations*, 19, 739–744.



BÖLÜM 31

Cerrahi Sütür Teknikleri ve Materyalleri

Fariz Selimli¹ & Meryem Taş Reyhanoğlu² &

Uzay Utku Yalman³

GİRİŞ:

Sütür materyalleri, klinik uygulamalarda insan vücuduna en yaygın yerleştirilen biyomateryallerden biridir ve cerrahinin tüm alanlarında rutin olarak kullanılmaktadır[1], [2]Cerrahi girişimler ya da travmatik yaralanmalar sonrasında dokuların anatomik bütünlüğünü yeniden sağlamak amacıyla tercih edilirler. Bunun yanı sıra dentoalveolar cerrahide primer yara iyileşmesini desteklemek ve kanamayı kontrol altına almak için de uygulanmaktadır[3], [4], [5]

Ağız içi cerrahi pratiğinde, doğal ya da sentetik yapıda; emilebilen ve emilemeyen özelliklere sahip farklı türlerde sütür materyalleri kullanılmaktadır.[2], [6]

Rezorbe Olabilen, Doğal Sütür Materyalleri

Katgüt: Katgüt, koyun ince bağırsağının submukozal tabakasından veya sığır bağırsağının serozal dokusundan elde edilen doğal kökenli bir sütür materyalidir. Yapısal içeriğinin büyük bölümünü kolajen oluşturmaktadır. Vücut ortamında proteolitik enzimlerin etkisiyle degradasyona uğrayarak rezorbe edilir. Bu biyolojik yıkım süreci, dokularda belirli düzeyde inflamatuvar reaksiyon gelişimine neden olabilmektedir. Katgüt; düz (plain) ve kromik olmak üzere iki farklı formda üretilmektedir. Krom tuzları ile işlenmesi, materyalin rezorpsiyon süresini uzatmakta ve doku içerisindeki dayanım süresini artırmaktadır[7]

Düz Katgüt: Sağlıklı sığır ve koyun dokularından elde edilen kolajen esaslı bir sütür materyalidir. Gerilme dayanımı, hastaya ait sistemik ve lokal faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Emilimi enzimatik sindirim mekanizması ile gerçekleşir ve genellikle orta düzeyde doku reaksiyonu ile ilişkilidir. Uzun süreli mekanik destek gerektiren doku yaklaşımlarında kullanımı

¹ Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD., ORCID: 0000-0001-7760-2331

² Arş. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD., ORCID: 0009-0008-8069-3025

³ Arş. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD., ORCID: 0009-0005-7616-5121

önerilmemektedir. Ayrıca, materyale karşı hipersensitivitesi bulunan bireylerde kontrendikedir.[7]

Kromik Katgüt: Krom tuzları ile muamele edilerek modifiye edilmiş olan bu form, düz katgüte kıyasla daha geç rezorbe olmaktadır. Rezorpsiyon süresi genellikle 90 günün üzerinde olup, iyileşme sürecinde daha uzun süreli doku desteği gerektiren fasya ve periton gibi dokularda tercih edilmektedir.[7]

Kollajen Sütürler: Bu sütür materyalleri, sığır fleksör tendonlarından elde edilen kollajen liflerinin saflaştırılması ve homojen şekilde işlenmesi sonucunda üretilmektedir. Çok lifli (multifilament) yapıya sahip olup, liflerin bükülmesiyle oluşturulmuştur. Düz ve krom ile modifiye edilmiş tipleri bulunmaktadır. Düğüm stabilitesi yüksek olup, uygulama sırasında güvenilir düğüm tutma özelliği göstermektedir.[7]

Rezorbe Olabilen, Sentetik Sütür Materyalleri

Poliglikolik Asit (Dekson): Poliglikolik asit, sentetik kökenli ve rezorbe olabilen ilk sütür materyallerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Doku içerisinde genellikle düşük düzeyde inflamatuvar yanıt oluşturur. Rezorpsiyon mekanizması hidroliz temellidir ve bu süreç biyolojik enzimatik aktivitelerden büyük ölçüde bağımsız ilerler. Emilim süresinin; enfeksiyon varlığı, inflamasyon düzeyi veya gastrointestinal proteolitik enzimlerden anlamlı biçimde etkilenmediği bildirilmektedir. Materyalin gerilme dayanımı ve rezorpsiyon süresi, uygulandığı doku tipine bağlı olarak değişkenlik göstermemekte, öngörülebilir ve stabil bir özellik sergilemektedir. İlk hafta sonunda mekanik dayanımda hafif bir azalma izlenirken, yaklaşık 21. günde gerilme direncinde %20 oranında kayıp meydana gelmektedir.[7]

Poliglekapron 25 (Monocryl): Poliglekapron 25, glikolid ile ϵ -kaprolaktonun kopolimerizasyonu sonucu elde edilen, sentetik ve rezorbe olabilen monofilament yapıda bir sütür materyalidir. Biyouyumluluğu yüksek olup dokularda genellikle minimal inflamatuvar yanıt oluşturur.

Yüksek başlangıç gerilme dayanımına sahip olan bu materyalin mekanik gücünde zamanla azalma meydana gelmekte olup, yarılanma süresi yaklaşık 7–14 gün arasında bildirilmektedir. Ağız içi uygulamalarda, monofilament yapısına rağmen yüzeyinde bakteriyel adezyon gelişme potansiyelinin bulunduğu ifade edilmektedir.[8]

Poliglaktin 910 (Vicryl): Poliglaktin 910, glikolik asit ile laktik asidin yaklaşık 9:1 oranındaki kombinasyonundan sentezlenen, sentetik ve rezorbe olabilen bir sütür materyalidir. Doku içerisinde hidroliz mekanizması ile parçalanmakta ve ortalama 10 ila 90 gün arasında tamamen emilmektedir. Plak

birikimine eğilim göstermemesi ve çevre dokularda belirgin inflamatuvar yanıt oluşturmaması önemli avantajları arasında yer almaktadır. Yüksek gerilme direncine sahip olması ve kullanım sırasında kolay manipüle edilebilmesi klinik uygulamalarda tercih edilmesini sağlamaktadır. Özellikle süturun alınmasının istenmediği olgularda ve derin doku kapatılmasında, diş hekimliği pratiğinde sıklıkla başvurulan materyallerden biridir.[9]

Polidioksanon (PDS): Polidioksanon, polyester yapıda p-dioksanon türeviden sentezlenen, sentetik ve rezorbe olabilen monofilament bir sütür materyalidir. Biyouyumluluğunun yüksek olması; antijenik ve piyojenik özellik göstermemesi ile ilişkilidir. Doku içerisinde hidroliz mekanizması ile yavaş bir degradasyon sürecine uğramakta ve bu süreç boyunca minimal düzeyde doku reaksiyonu oluşturmaktadır. Uzun süreli mekanik dayanım sağlaması nedeniyle yara iyileşmesi sürecinde yaklaşık altı haftaya kadar destek sunabilmektedir.[7]

Rezorbe Olmayan, Doğal Sütür Materyalleri

İpek: İpek, doğal kaynaklı bir sütür materyalidir ve klasik olarak rezorbe olmayan sütürler arasında sınıflandırılmaktadır. Bununla birlikte, uzun dönemli takiplerde iki yılı aşan sürelerde biyolojik olarak parçalanabildiği gösterilmiştir. Bu özelliği nedeniyle klinik açıdan yavaş degradasyona uğrayan materyaller arasında değerlendirilmektedir. Doğal formu beyaz renkte olmakla birlikte, cerrahi sahada görünürlüğü artırmak amacıyla genellikle siyah boya ile renklendirilmektedir.

Düğüm güvenliği ve kullanım sırasında sağladığı kontrol açısından avantajlıdır. Multifilament yapıda olup örgü veya bükülmüş liflerden oluşmaktadır. Bu yapısal özellik kapillariteyi artırmakta ve buna bağlı olarak dokuda reaksiyon gelişme olasılığını yükseltebilmektedir. Kapillariteyi azaltmak amacıyla silikon ya da balmumu ile kaplanmış formları da üretilmektedir.

Yumuşak yapısı, düşük hafıza özelliği, kolay bağlanabilmesi ve ekonomik olması gibi nedenlerle klinik uygulamalarda yaygın biçimde tercih edilmektedir. Ayrıca oral bölgede irritasyona neden olma olasılığının düşük olması ve koyu rengi sayesinde çıkarılmasının kolay olması da kullanımını destekleyen faktörler arasında yer almaktadır.[7]

Pamuk: Pamuk, selüloz yapısında doğal kökenli bir sütür materyali olup liflerin bükülmesiyle elde edilmektedir. Rezorbe olmayan sütürler arasında mekanik dayanıklılığı en düşük materyallerden biri olarak değerlendirilmektedir. Nemli ortamda gerilme dayanımının yaklaşık %10 oranında artış göstermesi nedeniyle klinik uygulama öncesinde ıslatılarak kullanılması önerilmektedir.

Doku reaksiyonu oluşturma potansiyeli ve enfeksiyona yatkınlığı bakımından ipeğe benzer özellikler taşımaktadır. Ancak ıslak halde manipülasyonunun zor olması ve uygulama sırasında pratik güçlükler oluşturması nedeniyle zamanla yerini daha avantajlı özelliklere sahip olan ipek sütürlere bırakmıştır.[7]

Metalik Sütürler: Metalik sütün materyalleri çoğunlukla demir, nikel ve krom içeren paslanmaz çelik alaşımlarından üretilmektedir. Monofilament ve multifilament tipleri mevcut olup, özellikle yüksek gerilme dayanımı gerektiren durumlarda tercih edilmektedir. Biyolojik açıdan inert özellik göstermeleri nedeniyle dokularda genellikle minimal düzeyde reaksiyon oluştururlar.

Buna karşın, esnekliklerinin sınırlı olması uygulama sırasında manipülasyonu zorlaştırabilmektedir. Ayrıca yavaş degradasyon göstermeleri ve sert yapıları nedeniyle çevre dokularda kesilme ya da travmatik etki oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu özellikleri, klinik kullanım alanlarını belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır.[7]

Rezorbe Olmayan, Sentetik Dikiş Materyalleri

Naylon: Naylon, sentetik yapıda olup monofilament ve multifilament tiplerde üretilmektedir. Multifilament formu uygulama sırasında daha kolay manipüle edilebilmesine rağmen, lifler arası boşlukların mikroorganizma tutulumuna olanak sağlaması nedeniyle enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğu kabul edilmekte ve bu nedenle kullanım alanı daha sınırlı kalmaktadır.

Monofilament yapıda olan naylon ise yüksek gerilme direnci ve elastikiyet göstermektedir. Bununla birlikte, sert yapısı ve belirgin hafıza özelliği nedeniyle düğüm stabilitesi açısından dezavantaj oluşturabilmektedir. Güvenli bir düğüm elde edebilmek için genellikle en az üç düğüm atılması önerilmektedir. Nemli veya ıslatılmış halde kullanımı, materyalin manipülasyonunu kolaylaştırmaktadır.

Rezorbabl olmayan bir sütün materyali olmakla birlikte, zaman içerisinde yavaş hidrolitik değişimlere uğrayarak yaklaşık bir yıl içinde gerilme dayanımının %15–20 oranında azaldığı bildirilmektedir.[7]

Polipropilen: Polipropilen, propilen monomerlerinin polimerizasyonu sonrasında elde edilen ve gerilerek monofilament forma dönüştürülen sentetik bir sütün materyalidir. Uzun süreli mekanik stabilite göstermekte olup gerilme dayanımını yaklaşık iki yıl boyunca büyük ölçüde koruyabilmektedir. Biyolojik açıdan inert özellik göstermesi nedeniyle doku içerisinde genellikle minimal düzeyde reaksiyon oluşturmaktadır.

Düğüm güvenilirliği, diğer pek çok sentetik sütün materyaline kıyasla daha avantajlıdır. Monofilament ve kapillarite göstermeyen yapısı sayesinde

mikroorganizma geçişine daha az elverişli olup enfekte sahalarda kullanım için uygun kabul edilmektedir. Dokuya adezyon göstermemesi süturun uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca plastisite özelliği sayesinde postoperatif dönemde gelişebilecek ödem ve doku hacim değişikliklerine uyum sağlayabilmektedir.[7]

Polietilen: Polietilen, sentetik kökenli ve monofilament yapıda üretilen bir sütür materyalidir.

Yapısal açıdan polipropilene benzer özellikler göstermekle birlikte, mekanik performans bakımından daha düşük gerilme dayanımına sahiptir. Ayrıca düğüm stabilitesi açısından da daha zayıf özellikler sergilemektedir. Bu mekanik sınırlılıklar nedeniyle klinik kullanım sırasında kopma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir.[10]

Polyester: Polyester sütürler, naylonda olduğu gibi yoğunlaşma polimerizasyonu ile elde edilen sentetik polimer yapısındaki materyallerdir. Çoğunlukla örgülü formda üretilmekte olup yüksek dayanıklılık özellikleri göstermektedir. Gerilme mukavemeti oldukça yüksek olup, bu açıdan metal sütür materyallerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Rezorbabl özellik göstermemeleri nedeniyle biyolojik ortamda uzun süre stabil kalabilmekte ve kalıcı destek gerektiren durumlarda tercih edilmektedir. Uygun koşullarda dokuda uzun yıllar varlığını sürdürebilmektedir.[10]

Polibutester: Polibutester, emilmeyen sütür materyalleri arasında yer alan ve polyesterin modifiye edilmiş bir türevi olarak geliştirilen sentetik bir kopolimerdir. Yapısal olarak polipropilen ve polyester bileşenlerinin bir araya getirilmesiyle elde edilmektedir. Monofilament formda üretilmesi, her iki materyalin avantajlı özelliklerini bünyesinde toplamasını sağlamaktadır.

Yüzey özellikleri bakımından kaygan ve esnek bir yapı sergilemekte olup bu yönüyle polipropilene benzemektedir. Buna karşılık düğümleme kolaylığı açısından polyestere yakın performans göstermektedir. Tek lifli yapısı nedeniyle dokuda minimal inflamatuvar reaksiyon oluşturur.

Yüksek elastikiyet özelliği sayesinde ameliyat sonrası dönemde gelişebilecek ödem durumlarında gerilime uyum sağlayarak esneyebilmekte, ödemin gerilemesiyle birlikte ise eski uzunluğuna dönebilmektedir. Bu özelliği sayesinde doku üzerinde yırtılma riskini azaltmaktadır.[11]

Genişletilmiş Politetrafloroetilen (ePTFE): Genişletilmiş politetrafloroetilen, sentetik yapıda ve monofilament özellik gösteren bir sütür materyalidir. Mikro gözenekli bir mimariye sahip olup yapısının yaklaşık %50'si

hava boşluklarından oluşmaktadır. Bu yapısal özellik materyalin hafiflik ve doku uyumu açısından avantaj sağlamasına katkıda bulunmaktadır.

Uzun süredir kardiyovasküler ve ortopedik cerrahi uygulamalarında kullanılmakta olan bu materyal, periodontal cerrahide ise özellikle rejeneratif girişimler ile implant cerrahisi sonrasında tercih edilmektedir.[12]

Sütür Teknikleri

Basit Sütür Tekniği

Basit sütür tekniği, yara kenarlarının bir araya getirilmesinde en sık başvurulan ve uygulaması görece kolay olan yöntemdir.[13]Oral cerrahide gerçekleştirilen pek çok girişimde güvenle kullanılabilir. Teknikte iğne, insizyon hattının bir kenarından geçirilerek karşı kenardan çıkarılır ve düğüm genellikle insizyon hattının üzerinde konumlandırılır.

Her bir sütür ayrı ayrı uygulanır ve bağımsız olarak bağlanarak kesilir. Bu nedenle sürekli sütür tekniğine göre uygulama süresi daha uzun olabilmektedir. Bununla birlikte, sütürlerden birinin çözülmesi ya da kaybedilmesi durumunda diğer sütürler yara kenarlarının adaptasyonunu sürdürerek yara ayrılması riskini azaltabilmektedir.[14]

Mattress Sütür Tekniği

Mattress sütür tekniği, yara hattında gerilimin belirgin olduğu insizyonların kapatılmasında tercih edilen bir yöntemdir. Özellikle kas çekişinin yoğun olduğu ve dokular üzerinde yüksek basınç bulunan bölgelerde yara kenarlarının güvenli biçimde bir araya getirilmesini sağlamak amacıyla uygulanmaktadır.

Vertikal mattress sütür ise yara içinde boşluk oluşan durumlarda, örneğin deri altından kistik ya da tümöral lezyonların çıkarılmasını takiben meydana gelen defektlerde, yara kenarlarının daha etkin şekilde yaklaştırılması için kullanılmaktadır. Bu teknik, doku adaptasyonunu artırarak yara dudaklarının daha stabil ve kontrollü biçimde kapanmasına katkı sağlamaktadır.[15]

Vertikal ve Horizontal Mattress Sütürler

Vertikal mattress sütür tekniği, derin insizyonların kapatılmasında tercih edilen bir yöntemdir. Bu teknik, yara kenarlarının hem derin hem de yüzeysel düzeyde desteklenmesini sağlayarak daha güçlü bir doku adaptasyonu oluşturur. Özellikle derin dokuların stabilizasyonunun önemli olduğu durumlarda uygulanmaktadır.

Horizontal mattress sütür tekniği ise kemik kavitesi bulunan alanlarda yumuşak dokuların birbirine yaklaştırılması ya da kavite üzerinin örtülmesi gereken olgularda kullanılmaktadır.

Bu yöntemde yara kenarları karşılıklı olarak komprese edilerek sabitlenir. Yumuşak dokuların güvenli ve kontrollü biçimde kapatılmasında etkili bir teknik olarak değerlendirilmektedir.[13]

8" Sütür Tekniği

Bu teknik, horizontal mattress sütürün modifiye edilmiş bir formudur. Yumuşak dokuların karşılıklı olarak yaklaştırılmasını sağlarken, yüzeysel geçen "8" şeklindeki sütür paterni sayesinde oluşan kan pıhtısının stabilitesine katkıda bulunur. Bu özelliği ile özellikle pıhtının korunmasının önem taşıdığı durumlarda yara iyileşmesini destekleyici bir yöntem olarak tercih edilmektedir.[16]

Devamlı Sütür Tekniği

Yaranın bir ucundan başlanarak düğüm atılmadan ilerleyen bu sütür tekniği, işlem boyunca ipliğin kesilmesini gerektirmediği için hızlı uygulanabilmektedir. Dokuların birden fazla noktadan karşılıklı olarak tutulması sayesinde oluşan gerginlik hat boyunca dengeli şekilde dağıtılır.[17]

Teknikte, basit sütürde olduğu gibi ilk dikiş yerleştirilip düğümlenir ve düğümün serbest ucu birkaç milimetre bırakılarak kesilir. Ardından iğne, ilk sütürün biraz ön kısmından girip karşı taraftan çıkarılır. Bu şekilde kesi hattını oblik olarak geçen ardışık dikişlerle işlem tamamlanır.

Bu yöntemin dezavantajı, sütür hattının herhangi bir noktasında kopma meydana gelmesi durumunda tüm hattın güvenliğinin bozulabilmesidir. Bu riski azaltmak amacıyla kilitli devamlı sütür tekniği tercih edilebilir.

Ameliyat sonrası dönemde kesi bölgesinde hematoma gelişme riski bulunan olgularda bu teknik önerilmez. Çünkü hematoma boşaltılabilmesi için tüm sütürlerin çıkarılması gerekir. Buna karşın, insizyon hattının uzun olduğu durumlarda devamlı sütür tekniği daha uygun bir seçenek olarak değerlendirilebilir.[16]

Askı Sütür Tekniği

Askı sütür tekniği, cerrahi işlemin sınırlı bir alanda gerçekleştirildiği durumlarda, örneğin tek taraflı flep kaldırılması gereken olgularda sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Bunun yanı sıra bukkal ve lingual fleplerin farklı konumlarda sabitlenmesinin istendiği durumlarda da uygulanmaktadır.

Teknikte iğne, dişin mezial bölgesindeki bukkal flebin dış yüzeyinden geçirilir, ardından dişin çevresinden dolaştırılarak distal palatal flebe yönlendirilir. Daha sonra sütür materyali başlangıç noktasına doğru geri getirilir, bukkal flebin i yüzeyinden geçirilerek düğümle sabitlenir. Bu yöntem, flebin istenilen pozisyonda stabilizasyonunu sağlamaya yardımcı olmaktadır.[17]

KAYNAKÇA:

- [1]C. Yu GV, “ Suture material, properties and uses.,” in *Suture material, properties and uses.*, J Am Podiatry Assoc, Ed., 1983, pp. 57–64.
- [2] Parirokh M A, “ A scanning electron microscope study of plaque accumulation on silk and PVDF suture materials in oral mucosa.,” pp. 776–81, 2004.
- [3]Yaltirik M D, “Comparison of four different suture materials in soft tissues of rats.”.
- [4]Shaw RJ N, “A prospective clinical evaluation of longevity of resorbable sutures in oral mucosa,” pp. 252–254.
- [5]Bayer S D, “ Suture materials in maxillofacial surgery,” pp. 105–113, 1996.
- [6]Selvig KA, B “ Oral tissue reactions to suture materials. ” *Int J Periodontics Restorative Dent*, pp. 475–487, 1998.
- [7]T. Pons, “Soft-Tissue Trauma,” in *Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice*, Fourth edition., St.Louis, Mosby, 1997, pp. 49–51.
- [8]M. Brandt, “Suturing principles for the dentoalveolar surgeon,” *Dent. Clin. North Am.*, vol. 56, pp. 281–303, 2012.
- [9]L. McCaul, “Rate of loss of irradiated polyglactin 910 (Vicryl Rapide) from the mouth: a prospective study,” *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, pp. 328–330, 2000.
- [10]F. Minozzi, “The sutures in dentistry,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, pp. 217–226, 2009.
- [11]F. Javed, M. Al-Askar, K. Almas, G. E. Romanos, and K. Al-Hezaimi, “Tissue Reactions to Various Suture Materials Used in Oral Surgical Interventions,” *ISRN Dent.*, vol. 2012, pp. 1–6, May 2012, doi: 10.5402/2012/762095.
- [12]Wound Closure-Alternatives to Sutures., “Wound Closure-Alternatives to Sutures.,” *J Cont Med A Dent May-August*, pp. 17–20, 2017.
- [13]F. Fragiskos, *Oral Surgery. Springer Berlin Heidelberg*. 2007.
- [14]Misch, *Contemporary Implant Dentistry. Elsevier Health Sciences*. 2007.
- [15]S. Stegman, “Suturing techniques for Dermatologic Surgery,” *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, pp. 63–68, 1978.
- [16]Türker M, *Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi*. 2008.
- [17]Çankaya B.D. , *Diş Hekimleri için Cerrahi Dikiş Sanatı Klinik Rehberi- II*. 2020.



BÖLÜM 32

Obstrüktif Olmayan Koroner Arter Hastalığında Anjina (ANOCA)

Eminhan Uyan¹ & Nesrin Gökben Beceren²

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH), klasik olarak epikardiyal damarlarda anlamlı darlıklarla ilişkilendirilmiş olsa da, son 10–15 yılda “anjyografide obstrüktif olmayan” koroner patolojilerin toplam koroner sendrom yükünün önemli bir bölümünü oluşturduğu netleşmiştir. Özellikle stabil göğüs ağrısı/anjina veya iskemiye düşündüren klinik ve/veya non-invaziv test bulguları ile koroner anjiyografiye giden hastaların kayda değer bir kısmında obstrüktif koroner arter hastalığı saptanmamakta; buna rağmen semptomlar sürmekte, yaşam kalitesi bozulmakta ve sağlık hizmeti kullanımında belirgin artış gözlenmektedir (1, 2).

Bu klinik spektrum, terminolojide iki temel şemsiye kavram ile ele alınır: ANOCA (obstrüktif olmayan koroner arter hastalığında anjina) ve INOCA (obstrüktif olmayan koroner arter hastalığında iskemi). ANOCA, hastada anjina benzeri göğüs ağrısı semptomlarının varlığını; INOCA ise semptomlara ek olarak objektif iskemi kanıtının bulunduğu durumu vurgular. Her iki durumda da epikardiyal damarlarda \geq %50 darlık veya fonksiyonel olarak anlamlı lezyon bulunmaması esastır (1, 3). Bu yaklaşım, yalnız “darlık yoksa sorun yoktur” varsayımının klinikte yetersiz kaldığını; koroner dolaşımın fonksiyonel (vazomotor) ve mikrovasküler bileşenlerinin semptom/iskemi üretiminde belirleyici olabileceğini ortaya koyar (1).

ANOCA/INOCA hastalarında altta yatan patofizyoloji sıklıkla koroner mikrovasküler disfonksiyon, epikardiyal vazospazm, mikrovasküler spazm veya bunların kombinasyonudur. Bu bağlamda Koroner Vazomotor Bozukluklar Uluslararası Çalışma Grubu (COVADIS) tarafından geliştirilen standardizasyon çalışmaları, “endotip temelli” düşünmeyi ve araştırma/klinik uygulamada ortak bir dil oluşturmayı hedeflemiştir. Mikrovasküler anjina için; iskemi ile uyumlu semptomlar, objektif iskemi kanıtı, obstrüktif KAH yokluğu ve azalmış koroner akım rezervi ve/veya indüklenebilir mikrovasküler spazm gibi fonksiyonel kanıtın varlığına dayanan tanı çerçevesi önerilmiştir (4). Benzer biçimde vazospastik anjina için de nitrate yanıtı anjina, geçici iskemik

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0009-0004-2406-9093

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0001-7902-1477

elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri ve belgelenmiş koroner spazm gibi kriterleri içeren uluslararası tanı standardı tanımlanmıştır (5). Bu kriterler, klinisyenin normal veya normale yakın anjiyografi gördüğünde tanısal süreci sonlandırmak yerine, hedefe yönelik fonksiyonel değerlendirme ile mekanizmayı saptamasına olanak verir (4, 5).

Klinik açıdan kritik nokta, ANOCA/INOCA'nun benign kabul edilemeyeceğidir. Özellikle kadınlarda nonobstrüktif KAH varlığının uzun dönem olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olabildiği; semptom yükü, tekrarlayan başvurular ve fonksiyonel kısıtlılığın belirgin olabileceği gösterilmiştir (6). Dahası, bu hasta grubunda yalnız prognoz değil, doğru tanı konulmadığında tedavi gecikmesinin gelişmesi de önemli bir sorundur: “anjiyo temiz” algısı, hastanın semptomlarının kardiyak kökenini dışlayarak gereksiz tetkik döngüsüne, yetersiz antianginal tedaviye ve psikososyal yükün artmasına yol açabilir (1, 7).

Güncel kılavuzlar bu nedenle, kronik koroner sendrom yaklaşımında fonksiyonel koroner bozuklukların görünür kılınmasını ve uygun hastada ileri tanısal stratejilerin düşünülmesini ön plana çıkarmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kronik koroner sendrom kılavuzu, obstrüktif lezyon saptanmayan fakat semptomları devam eden hastalarda alternatif mekanizmaların araştırılmasını; klinik olasılık, non-invaziv testler ve seçilmiş olgularda invaziv fonksiyon testleri ile tanının rafine edilmesini vurgular (3).

Tanıda en önemli paradigma değişimi, epikardiyal anatominin değerlendirilmesine ek olarak **koroner fonksiyonun** da hedeflenmesidir. Seçilmiş hastalarda koroner vazomotor ve mikrovasküler mekanizmaların fonksiyonel olarak ortaya konması, tedavinin “endotip”e göre kişiselleştirilmesine imkân sağlar (1, 3). Bu yaklaşımın klinik yararı, non-obstrüktif KAH hastalarında invaziv fonksiyon testlerine dayalı tabakalandırılmış tedavinin semptomlar ve yaşam kalitesi ölçütlerini iyileştirdiğini gösteren Koroner Mikrovasküler Anjina (CorMicA) çalışmasıyla desteklenmiştir (8).

Bu bölümde ANOCA başlığı altında; kavramsal çerçeve, epidemiyoloji ve klinik önem, patofizyolojik mekanizmalar, tanısal yaklaşım ile endotip temelli tedavi stratejileri güncel literatür ışığında ele alınacaktır. Böylece anjiyografisi obstrüktif olmayan ancak semptomatik hastaya yaklaşımda tanı ve tedaviyi bütünleyen güncel bir perspektif sunmak amaçlanmaktadır.

2. TERMİNOLOJİ VE TANIMLAR

Bu bölümün amacı, ANOCA literatüründe sık geçen temel kavramları aynı dili konuşacak şekilde netleştirmektir. Terimler birbirine yakın görünse de,

obstrüktif eşiklerin doğru yorumlanması ve ANOCA'nın patofizyolojik alt tiplerinin ayrıştırılması tanısallık doğruluk ve tedavi seçimi için kritiktir (1, 3).

2.1. Obstrüktif ve Non-obstrüktif Koroner Arter Hastalığı

Obstrüktif KAH, epikardiyal koroner arterlerde hemodinamik olarak anlamlı akım kısıtlanmasıyla uyumlu lezyon varlığını ifade eder. Klinik çalışmalarda ve uzlaşım metinlerinde pratik eşikler sıklıkla: Anjiyografik çap darlığı $\geq 50\%$ ve/veya fizyolojik anlamlılık: Fraksiyonel akım rezervi (FFR) ≤ 0.80 şeklinde kullanılır (1, 3).

Non-obstrüktif KAH ise epikardiyal damarlarda plak/stenoz bulunmasına rağmen obstrüktif eşiklerin altında kalınması (örneğin; $1-49\%$ darlık ve/veya FFR >0.80) durumudur (1). Burada önemli bir nüans, "obstrüksiyon yok" raporunun koroner fonksiyon bozukluğunu dışlamadığıdır; dolayısıyla "normal koroner" ifadesi yerine "non-obstrüktif KAH" veya "obstrüktif lezyon yok" gibi daha açıklayıcı bir raporlama dili tercih edilmelidir (1).

2.2. Patofizyolojik Alt Tipler

ANOCA'da semptomların biyolojik temelini çoğunlukla koroner vazomotor bozukluklar oluşturur. Klinik yaklaşım açısından en işlevsel sınıflama, mekanizmayı "endotip" düzeyinde tanımlamaktır (1, 3). Mikrovasküler düzeyde endotel aktivasyonu ve lökosit adezyonu görülse de aterosklerotik plak rüptürü gibi sistemik hiper inflamasyona sebep olmamakta, bu nedenle de hiper-inflamatuar süreçlerin getirdiği sitokin yükü açısından zayıf kalmaktadır (9, 10)

2.2.1. Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon (CMD)

Mikrodolaşım düzeyinde vazodilatasyon kapasitesinin azalması, artmış mikrovasküler direnç ve/veya endotel disfonksiyonu ile karakterize fonksiyonel bozukluktur. CMD, mikrovasküler anjina spektrumunun temel mekanizmalarındandır (4).

2.2.2. Mikrovasküler Anjina (MVA)

COVADIS standardizasyonu, MVA için semptom, obstrüktif KAH yokluğu, objektif iskemi ve/veya mikrovasküler fonksiyon bozukluğu kanıtının birlikte değerlendirilmesini önerir (4).

2.2.3. Vazospastik Anjina (VSA)

Koroner spazmın anjina ve geçici iskemi bulgularına yol açtığı tabloda, COVADIS tarafından nitrata yanıtı anjina, geçici iskemik EKG değişiklikleri ve belgelenmiş koroner spazm gibi bileşenleri içeren tanı standardı tanımlanmıştır (5).

2.2.4. Miks Endotip

Aynı hastada CMD ve vazospazm birlikte bulunabilir; bu durum semptom şiddeti ve tedavi yanıtını anlamlı biçimde etkileyebilir. Bu nedenle tek etiket yerine endotip belirleme yaklaşımı, kılavuzlar ve klinik kanıtlarla uyumludur (1, 3, 8).

2.3. Koroner Fonksiyon Ölçümü

ANOCA'da güncel yaklaşım, yalnız anatominin değil koroner fonksiyonun da değerlendirilmesidir. Uygun hasta grubunda invaziv koroner fonksiyon testleri ile mekanizmanın gösterilmesi, tedavinin endotipe göre hedeflenmesini kolaylaştırır (1, 3). Bu çerçevenin klinik değerini destekleyen randomize kanıtlardan biri CorMicA çalışmasıdır (8).

3. EPİDEMİYOLOJİ VE KLİNİK ÖNEM

ANOCA, klinik uygulamada anjina semptomlarıyla başvuran ve yapılan değerlendirmelerde epikardiyal koroner arterlerde hemodinamik olarak anlamlı obstrüksiyon gösterilemeyen hastaları kapsar (1, 3). Bu hasta grubunun önemi; sık görülmesi, belirgin semptom yükü ile yaşam kalitesi kaybına yol açabilmesi ve hastane başvurularını artırabilmesi nedeniyle giderek daha fazla vurgulanmaktadır (1, 2). Koroner sendromlar ileri yaş grubunda daha sık görülmekle birlikte, ANOCA olgularının görece daha genç ve orta yaşlı bireylerde ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu nedenle ANOCA prevalansındaki artış, özellikle üretken yaş grubunda morbidite yükünü artırma ve uzun vadede mortalite üzerinde olumsuz etki oluşturma potansiyeline sahiptir (11).

3.1. Sıklık Ve Hasta Profili

Güncel kılavuz ve uzlaşa metinleri, anjina nedeniyle değerlendirilen hastaların kayda değer bir bölümünde obstrüktif koroner arter hastalığının gösterilemediğini; bu hastaların klinik olarak heterojen bir spektrum oluşturduğunu bildirmektedir (1-3). Klinik pratikte bu grup; tekrarlayan göğüs ağrısı, efor kapasitesinde azalma, dispne gibi eşlikçi yakınmalar ve stresle tetiklenen semptom paternleriyle başvurabilmektedir (1).

3.2. Cinsiyet farkları

Epidemiyolojik gözlemler, obstrüktif lezyon gösterilemeyen anjina fenotipinin kadınlarda daha sık raporlandığını düşündürmektedir (12). Bu durum, klinik değerlendirmede obstrüksiyon yokluğunun semptomların önemini azaltmadığının vurgulanmasını ve hastaya dönük iletişimin özenle kurulmasını gerektirir (1, 12).

3.3. Klinik Sonuçlar Ve Uzun Dönem Risk

ANOCA popülasyonunda klinik risk tekdüze değildir; uzun dönem olay riski alt gruplara göre değişkenlik gösterebilir (12). Bununla birlikte mevcut kanıtlar, obstrüktif darlık saptanmamasının otomatik olarak düşük risk anlamına gelmediğini; özellikle seçilmiş alt gruplarda takip gereksiniminin sürdüğünü göstermektedir (6, 12).

4. TANISAL YAKLAŞIM

Bu bölümün amacı, ANOCA Şüphesi olan hastada tanıyı “obstrüktif lezyon yok” sonucuyla kapatmadan; klinik soruyu basamaklı biçimde daraltan, uygulanabilir bir tanısal hat sunmaktır. Güncel kronik koroner sendrom kılavuzu ve uzlaşı belgeleri, obstrüktif hastalık dışlandıktan sonra uygun hastada fonksiyonel mekanizmaların araştırılmasını vurgulamaktadır (1, 3).

4.1. İlk Değerlendirme

ANOCA Şüphesinde ilk adım, semptomun niteliğini ve klinik olasılığı yapılandırmaktır. Semptom paterninin (eforla ilişkili mi, istirahatte ataklar var mı, tetikleyiciler), eşlik eden dispne, çarpıntı gibi yakınmaların ve kardiyometabolik risk profilinin kaydı, sonraki test seçimini rasyonelleştirir (1, 3). Bu aşamada amaç “mekanizmayı kesinlemek” değil, uygun tanı yolunu planlamaktır (3).

4.2. Non-invaziv Basamak: Anatomi Ve/Veya İskemi Değerlendirmesi

Kılavuz yaklaşımı, hastanın klinik olasılığı ve özelliklerine göre anatomik değerlendirme (rn. koroner BT anjiyografi) ile fonksiyonel iskemi testlerini (stres ekokardiyografi, nükleer perfüzyon, stres CMR/PET vb.) dengeler (3). Non-invaziv testlerin temel katkısı; obstrüktif olasılığı azaltmak, iskemi varlığını desteklemek ve invaziv değerlendirme gereksinimini seçmektir (1, 3). Semptomlar belirgin biçimde sürüyorsa, sonraki kritik soru “mekanizma ne?” olur (1).

4.3. İnvaziv Anjiyografi Sırasnda Fizyolojik Doğrulama

İnvaziv anjiyografi endikasyonu olan hastalarda ara (intermediate) lezyon görüldüğünde yalnız görsel darlık derecesiyle karar vermek yerine, fizyolojik değerlendirme ile (FFR/iFR) lezyonun hemodinamik öneminin gösterilmesi önerilir (3). Bu basamak, yanlış pozitif/yanlış negatif anatomik yorumun önüne geçerek “gerçekten obstrüktif mi?” sorusunu netleştirir (3).

4.4. Obstrüktif Lezyon Yoksa: Koroner Fonksiyonun Değerlendirilmesi (ICFT)

Obstrüktif darlık dışlandıktan sonra semptom yükü klinik olarak anlamlıysa, koroner fonksiyon bozukluklarının araştırılması seçilmiş hastalarda önerilebilir bir stratejidir (1, 3). Bu yaklaşım, hastayı endotipe göre sınıflandırmayı hedefler (1). ICFT düşünmeyi destekleyen pratik durumlar: Yaşam kalitesini bozan persistan/tekrarlayan anjina, uygun medikal tedaviye rağmen semptomların sürmesi, non-invaziv bulgular ile klinik tablo arasında uyumsuzluk (iskemi şüphesi sürüyorsa), tekrarlayan başvuru ve tanısız belirsizlik döngüsü (1). ICFT'nin tipik bileşenleri: Mikrovasküler fonksiyon ölçümleri (örn. CFR, IMR), vazoreaktivite/spazm değerlendirmesi (örn. asetilkolin provokasyonu) (1, 5).

Mikrovasküler anjina için standardize tanı çerçevesi COVADIS tarafından tanımlanmıştır; bu standart, klinik ve araştırma dilini uyumlu hâle getirir (4).

5. TEDAVİ YAKLAŞIMI

ANOCA'da tedavi iki paralel hedefle planlanır: Semptom kontrolü ve yaşam kalitesinin artırılması, kardiyovasküler riskin ve eşlik eden aterosklerotik yükün yönetimi. Güncel kılavuz ve uzlaşma belgeleri, "tek tip" antianginal reçete yerine endotipe göre seçilmiş tedaviyi öneren bir çerçeve sunar (1, 3).

5.1. Tüm ANOCA Hastalarında Temel Yaklaşım

Risk faktörü kontrolü ve yaşam tarzı: Kan basıncı, glisemik kontrol, lipid yönetimi, kilo, egzersiz/rehabilitasyon, sigara bırakma (3). Eşlik eden ateroskleroz varsa (non-obstrüktif plak gibi): Statin temelli yaklaşım ve risk azaltıcı tedaviler, genel kronik koroner sendrom prensipleriyle uyumlu yürütülür (1, 3). Semptom takibi: Anjina sıklığı, efor kapasitesi ve hasta raporlu sonuçlar ile yanıtın izlenmesi; tedavinin basamaklı titrasyonu (13).

5.2. Mikrovasküler Anjina/CMD Ağırlıklı Endotipte Semptom Tedavisi

Bu grupta pratik yaklaşım kalp hızı ve miyokard oksijen talebini azaltan ve mikrovasküler fonksiyonu destekleyen ilaçlarla başlar (1, 13). İlk basamakta beta-blokerler sık tercih edilir (özellikle eforla tetiklenen semptomlarda). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü/ Anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) ve statinlerin, endotel fonksiyonunu destekleme ve risk azaltma bağlamında yararlı olabileceği uzlaşma belgelerinde vurgulanır(1, 13). Semptom sürerse ek seçenekler: kalsiyum kanal blokleri, ranolazin, ivabradin veya metabolik modülatörler gibi ajanlar ek olarak düşünülebilir; kanıt tabanı heterojen olduğundan bireyselleştirme gerekir(13, 14).

5.3. Vazospastik Endotipte Semptom Tedavisi

Vazospastik spektrumda ana hedef spazmı önlemektir. Birinci basamak; kalsiyum kanal blokerleri (1, 5). Semptom kontrolü yetersizse; uzun etkili nitratlar eklenebilir; bazı belgelerde nicorandil de ek seçenek olarak yer alır (1, 5). Belirgin vazospastik fenotipte non-selektif beta-blokerlerden kaçınma eğilimi vardır; eşlik eden endikasyon varsa seçim bireyselleştirilir (1, 5).

5.4. Miks Endotipte Yaklaşım

Miks fenotipte tek bir ilaç omurgası çoğu zaman yetmez; semptom paternine göre kombinasyon gerekebilir. Uzlaşım metinleri, miks durumlarda hem vazodilatör hem de mikrovasküler hedefli ajanların birlikte veya ardışık titrasyonunu tartışır (1).

6. ACİL SERVİSTE YAKLAŞIM

Acil serviste ANOCA şüphesi, direkt tanıyı koymaktan ziyade, akut ve zaman-kritik tabloları güvenle dışlayıp hastayı doğru risk grubuna yerleştirme ve uygun yönlendirme hedefiyle ele alınmalıdır. İlk basamak; öykü ve muayene ile seri EKG ve yüksek duyarlılıklı troponin temelli algoritmalarla akut koroner sendrom olasılığının değerlendirilmesidir (3, 6). Bu süreçte amaç, akut miyokard infarktüsü (AMI)/unstabil anjina pektoris (USAP) açısından düşük riskli hastayı güvenle taburcu edebilmek; orta/yüksek riskli hastayı ise gözlem veya ileri incelemeye yönlendirmektir (3, 6).

Akut olay dışlandıktan sonra acil servisin katkısı, obstrüktif akut tablo yok saptamasıyla sınırlı kalmamalı; özellikle tekrarlayan başvuru, belirgin semptomları olan veya tedaviye rağmen devam eden tipik yakınmalar varlığında ayaktan kardiyoloji değerlendirmesinin gerekliliğini klinik planın parçası hâline getirmelidir (1). Bu yönlendirme, obstrüktif lezyon saptanmayan ancak klinik olarak anlamlı semptomları süren hastalarda koroner fonksiyon bozukluklarının sistematik değerlendirilmesinin önemini vurgulayan güncel uzlaşım yaklaşımıyla uyumludur (1). Ayrıca seçilmiş hastalarda mekanizmaya göre tabakalandırılmış tedavinin semptom ve yaşam kalitesi ölçütlerinde iyileşme sağlayabildiğini gösteren randomize kanıt, bu takip hattının klinik değerini desteklemektedir (8).

Şiddetli seyreden ANOCA, tekrarlayan ve istirahatte dahi ortaya çıkabilen anjina ataklarına, belirgin egzersiz intoleransına ve yaşam kalitesinde düşüşe yol açabilir; yoğun mikrovasküler iskemi veya yaygın vazospazm durumunda geçici sol ventrikül disfonksiyonu, bölgesel duvar hareket kusurları, nadiren akut kalp yetmezliği, aritmi gelişimi ve hatta MINOCA tablosu ortaya çıkabilir (15, 16).

Özetle acil serviste ANOCA bağlamında temel yaklaşım; akut koroner sendromu güvenle dışlamak, risk sınıflaması yapmak ve akut tablo dışlandıktan

sonra semptom yükü belirgin olan hastaları ayaktan kardiyoloji değerlendirmesine yönlendirmektir (1, 3, 6).

7. SONUÇ

ANOCA, yalnızca obstrüktif lezyon yokluğu ile tanımlanan negatif bir bulgu değil; doğru çerçevlendiğinde mekanizma odaklı yönetim gerektiren klinik bir sendromdur (1, 3). Güncel yaklaşım, semptomu “normal anjiyografi” ile sonlandırmak yerine; uygun hastada koroner fonksiyon bozukluklarını sistematik biçimde düşünmeyi, mümkün olduğunda mekanizmayı (endotipi) ortaya koymayı ve tedaviyi buna göre kişiselleştirmeyi hedeflemektedir(1, 3, 4). Bu çerçevede, hem tanısal belirsizliği azaltır hem de hastaya sunulan bakımın tutarlılığını artırır (1).

Tedavi stratejisinin merkezinde iki ana hedef yer alır: semptom kontrolü/yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve kardiyovasküler risk yönetimi (1, 3). Kılavuz ve uzlaşma belgeleri, risk faktörü kontrolü ve yaşam tarzı müdahalelerini tüm hastalar için temel omurga olarak konumlandırırken, antianginal tedavinin mekanizma ile uyumlu seçilmesini önermektedir (1, 3). Bu yaklaşımın klinik anlamı yalnız teorik değildir; seçilmiş hastalarda invaziv fonksiyonel değerlendirmeye dayalı tabakalandırılmış tedavinin semptom ve yaşam kalitesi ölçütlerinde iyileşme sağlayabildiğini gösteren randomize kanıt mevcuttur (8).

Acil servis ve ayaktan pratikte ANOCA bağlamında temel kazanım; akut ve zaman-kritik tabloların güvenle dışlanması ardından, semptom yükü belirgin olan hastaların yapılandırılmış kardiyoloji değerlendirmesine yönlendirilmesi ve takipte mekanizma temelli yönetimin sürdürülmesidir (1, 3). Sonuç olarak ANOCA, modern kronik koroner sendrom yaklaşımı içinde giderek daha belirgin bir yer tutmakta; tanıda fonksiyonel değerlendirme ve tedavide endotip temelli stratejiler, klinik pratikte semptom yükünü azaltma ve bakım kalitesini artırma potansiyeli taşımaktadır (4, 8).

8. KAYNAKÇA

- 1.Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AH, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *European heart journal*. 2020;41(37):3504-20.
- 2.Reynolds HR, Smilowitz NR. Ischaemia with non-obstructive coronary arteries in the 2024 European Society of Cardiology guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2025;14(3):173-7.
- 3.Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes: developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2024;45(36):3415-537.
- 4.Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *International journal of cardiology*. 2018;250:16-20.
- 5.Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *European heart journal*. 2017;38(33):2565-8.
- 6.Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Archives of internal medicine*. 2009;169(9):843-50.
- 7.Merz CB, Pepine C, Walsh M, Ischemia JF. no obstructive coronary artery disease (INOCA): Developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade., 2017, 135. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.1075-92>.
- 8.Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(23 Part A):2841-55.
- 9.Oğuzlar FÇ, Cesur E, Armağan HH, Yalçın IG, Hatip AY, Göksu EC. Frontal QRS-T angle and inflammatory indices as predictors of pancreatic necrosis in acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Medicine*. 2025;104(44):e45692.

10. Beceren NG, Armağan HH, Oğuzlar FÇ, Cesur E, Gürdal O, Tomruk Ö. Can mean platelet volume be a prognosis predictor in viral infections: An example of Covid-19. *Heliyon*. 2023;9(11).
11. Kapçı M, Tomruk Ö, Beceren NG, Parlak I, Yolcu S, Yalçın İG, et al. Investigation of factors affecting cost of geriatric patients admitted to the emergency department. 2013.
12. Odanović N, Schwann AN, Zhang Z, Kapadia SS, Kunnirickal SJ, Parise H, et al. Long-term outcomes of ischaemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2024;11(2).
13. Soleymani M, Masoudkabar F, Shabani M, Vasheghani-Farahani A, Behnoush AH, Khalaji A. Updates on pharmacologic management of microvascular angina. *Cardiovascular therapeutics*. 2022;2022(1):6080258.
14. Turgeon RD, Pearson GJ, Graham MM. Pharmacologic treatment of patients with myocardial ischemia with no obstructive coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2018;121(7):888-95.
15. Vural A, Karapehlivan M, Dolanbay T, Cumaoglu MO, Hatip AY, Cetinkaya Y, et al. 4-h mean lactate clearance as a good predictor of adverse outcome in acute cardiogenic pulmonary edema: a pilot study. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2024;49(3):401-9.
16. Vervaat FE, de Vos A, Schenk J, Tonino PA, Wijnbergen IF. Treatment modalities for angina with non-obstructive coronary arteries (ANOCA): a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(12):4069.



BÖLÜM 33

Akut Koroner Sendromlarda Yeni Tanımlar: MINOCA

Gülsüm İn¹ & Hamit Hakan Armağan²

1. GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyak iskemik sendromların anlaşılmasını sağlayan yeni kavramlar ortaya çıkmıştır. Bu kavramlardan biri olan MINOCA (Myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis- Obstrüktif koroner ateroskleroz olmayan miyokard enfarktüs), koroner anjiyografide hemodinamik açıdan anlamlı darlık saptanmamasına rağmen (genellikle <%50 stenoz), klinik olarak miyokard iskemisi ve buna eşlik eden miyokard hasarı bulguları ile seyreden bir sendromdur(1). Bu tablo, belirgin koroner obstrüksiyon olmaksızın miyokardiyal iskemiye yol açabilen birbirinden farklı patofizyolojik süreçleri kapsayan heterojen bir yapı sergiler. Anjiyografik bulgulara göre MINOCA olguları, aterosklerozun hiç olmadığı ya da minimal düzeyde bulunduğu (%0-30 darlık) hastalar ile hafif aterosklerozun eşlik ettiği (%30-49 darlık) hastalar şeklinde sınıflandırılabilir(2).

Etiyolojik çeşitliliği nedeniyle MINOCA, alta yatan nedeni ortaya koymayı hedefleyen sistematik bir değerlendirme sürecini gerektirmektedir. Tanı yaklaşımı, hastanın akut MI ölçütlerini karşılaması ve eş zamanlı olarak obstrüktif koroner arter hastalığının dışlanması temeline dayanır. Bununla birlikte, mekanizmaların karmaşıklığı MINOCA'nın kimi zaman gözden kaçmasına ya da yanlış sınıflandırılmasına yol açabilmektedir.

Epidemiyolojik veriler, MINOCA'nın özellikle postmenopozal kadınlarda görece daha sık görüldüğüne işaret etmektedir(3). Alta yatan nedenler arasında koroner plak bozulması, koroner vazospazm, koroner mikrovasküler disfonksiyon, tromboembolik olaylar ve spontan koroner arter diseksiyonu (SKAD) yer alır. Güncel kanıtlar kadınlarda mikrovasküler disfonksiyon ve SKAD mekanizmalarının; erkeklerde ise aterosklerotik veya tromboembolik nedenlerin nispeten daha sık öne çıktığını göstermektedir(4). Bu sendromun giderek daha fazla tanınması patofizyolojik temelin daha iyi anlaşılmasını,

¹ Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0009-0004-9377-6736

² Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID:0000-0002-5749-3753

dolayısıyla tanısal doğruluğun artırılması ve mekanizma odaklı klinik yönetimin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

2. EPİDEMİYOLOJİ

MINOCA, akut miyokard enfarktüsü olgularının yaklaşık %5-10'unu oluşturur(5). Demografik açıdan bakıldığında MINOCA hastaları obstrüktif koroner arter hastalığına bağlı MI (MI-KAH) geçirenlerle kıyasla genellikle daha genç yaşlarda karşımıza çıkar. MI-KAH'de erkek predominansı belirginken, MINOCA olgularında kadınların oranı çoğu seride yarıdan fazladır(6). Geçmişte görece iyi seyirli olarak algılansa da, güncel kanıtlar MINOCA'nın uzun vadede klinik açıdan anlamlı kardiyovasküler risk taşıdığını ortaya koymaktadır. Çalışmalarda yıllık mortalitenin yaklaşık %2 düzeyinde seyrettiği; tekrarlayan MI, kalp yetmezliği ve inme riskinde artış olabileceği bildirilmektedir(7). Prognozun yaş ve cinsiyete bağlı olarak farklılık gösterebileceği; özellikle ileri yaş ve kadın cinsiyetin, mortalite, yeniden hastaneye yatış ve uzun dönem kardiyovasküler olaylar açısından daha yüksek risk ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir(8).

3. PATOFİZYOLOJİ

MINOCA, aterosklerotik ve aterosklerotik olmayan birçok nedene bağlı ortaya çıkan heterojen bir tablodur. Altta yatan bu mekanizmaların anlaşılması, doğru tanı ve tedaviyi yönlendirmek için gereklidir.

3.1. Aterosklerotik Nedenler-Koroner Plak Bozulması (plak rüptürü, erozyon, kalsifiye nodül)

Belirgin darlık oluşturmayan aterosklerotik lezyonlarda bile plak yüzey bütünlüğünün bozulması, lümeninde trombus gelişimine ve sonuçta miyokard iskemisine yol açabilir. Plak rüptürü, fibröz kapağın yapısal bütünlüğünün bozulmasıyla lipid açısından zengin çekirdeğin dolaşımına temas etmesi ve trombozun tetiklenmesi şeklinde özetlenebilir. Bu süreç, fibröz kapakta vasküler düz kas hücrelerinin azalması ve makrofaj infiltrasyonuna bağlı kollajen matrisin yıkımı sonucu gelişen kapak incelmeleri ile ilişkilidir(9). Buna karşılık plak erozyonunda belirgin bir yırtılma olmaksızın endotel kaybı veya endotel disfonksiyonu ön plandadır. Endotelial apoptoz ve hücrelerin matrisle ayrılması tromboza yatkınlığı artırabilir. Koroner trombozun daha nadir bir nedeni olan kalsifiye nodüller, nodül yüzeyini örten endotel hücrelerinin seyrekleşmesi veya işlev bozukluğu sonucunda tromboz riskinin artmasıyla ilişkilidir.

Bu lezyonlar anjiyografide kolaylıkla gözden kaçabileceğinden etiyolojiyi doğrulamak için optik koherens tomografi (OCT) veya yüksek çözünürlüklü

intravasküler ultrason (IVUS) gibi intrakoronar görüntüleme yöntemleri kritik katkı sağlar(10).

3.2. Aterosklerotik Olmayan Nedenler

3.2.1. Koroner Arter Spazmı (epikardiyal ve mikrovasküler)

Koroner vazospazm, hem epikardiyal koroner arterlerde hem de mikrovasküler düzeyde gelişebilen dinamik bir iskemi mekanizmasıdır. Epikardiyal spazm, büyük bir koroner arterde geçici fakat belirgin (genellikle $\geq 90\%$) lümen daralması oluşturarak, kendiliğinden ya da bir tetikleyiciye yanıt olarak anjina ve eşlik eden iskemik EKG değişikliklerine neden olabilir. Prinzmetal anjina olarak da adlandırılan vazospastik anjina; vazospazm ile uyumlu semptomların varlığı, atak sırasında objektif iskemi bulgularının gösterilmesi ve koroner spazmın doğrulanması ile tanımlanan bir klinik sendromdur. Klinik şüphe varlığında artmış vazoreaktiviteyi ortaya koymak amacıyla provokasyon testleri çoğu zaman tanısal süreçte önemli yer tutar ve uygun olgularda önerilmektedir(11). Vazospazmın ortaya konması, yineleyen atakların önlenmesi için kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar gibi hedefe yönelik tedavilerin planlanmasına olanak sağladığından klinik pratikte önemlidir. Patofizyolojik düzeyde epikardiyal spazm; endotel disfonksiyonu ve damar düz kas hücrelerinde artmış reaktivite ile ilişkilendirilmiştir(12).

3.2.2. Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon (KMD)

KMD obstrüktif koroner arter hastalığı olmaksızın, iskemi ile ilişkili semptomların ve objektif iskemi bulgularının mikrodolaşım düzeyindeki fonksiyon bozukluğuyla açıklanmasıdır. Tanısal çerçevede; iskemiyle uyumlu semptomlar, obstrüktif KAH yokluğu, objektif iskemi kanıtı ve mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun gösterilmesi birlikte değerlendirilir.

Mikrovasküler disfonksiyon; vazodilatöre yetersiz yanıtla düşük koroner akım rezervi , artmış mikrovasküler direnç , yavaş akım fenomeni veya provokasyonla gösterilen mikrovasküler spazm gibi farklı paternlerle ortaya konabilir. KMD'yi teşhis etmek için altın standart, obstrüktif olmayan koroner bulgulara rağmen kalıcı anjina yaşayan hastalar için önerilen invaziv koroner fonksiyon testidir(13). İnvaziv olmayan seçenekler arasında PET, stres kardiyak MR ve stres ekokardiyografi gibi yöntemler sayılabilir. KMD'nin patogenezi çoğu zaman bozulmuş vazodilatasyon, aşırı vazokonstriksiyon veya ikisinin kombinasyonu üzerinden açıklanır.

3.3. Arz-Talep Uyuşmazlığı (Tip 2 MI)

MINOCA yalnızca primer koroner mekanizmalarla değil, miyokardın oksijen arzı ile talebi arasındaki dengesizlikle de ortaya çıkabilir. Şiddetli bradiaritmi,

belirgin hipoksemi/solunum yetmezliği veya ağır anemi gibi oksijen arzını azaltan durumlar ya da sürekli taşiaritmi, ciddi hipertansiyon ve tirotoksikoz gibi talebi artıran stresörler bu tabloya katkıda bulunabilir. Stabil KAH varlığında dahi akut stresörün talebi artırması veya arzı azaltması, obstrüktif lezyon olmadan klinik MI tablosunu tetikleyebilir. Bu nedenle acil pratikte Tip 2 MI tetikleyicilerinin erken saptanması, hem yanlış sınıflandırmayı azaltır hem de hedefe yönelik tedaviyi hızlandırır.

3.4. Koroner Emboli ve Tromboz

Koroner tromboembolik olaylar, embolik materyalin kaynağına ve geçiş yoluna göre doğrudan, iyatrojenik veya paradoksal mekanizmalarla gelişebilir(14). Doğrudan emboliler; sol kalp boşluklarındaki trombüsler, enfeksiyöz endokardit ve intrakardiyak tümörler gibi kaynaklardan kopan embolik materyalle ilişkili olabilir(15). Atriyal fibrilasyon, kapak hastalığı, kardiyomiyopatiler veya koroner ektazi gibi durumlarda görülen kan stazı bu riski artırır. İyatrojenik emboliler daha çok koroner girişimler veya kardiyak cerrahi/prosedürler sırasında görülebilir. Paradoksal emboli ise venöz sistemden gelen pıhtının sağdan-sola şant varlığında (patent foramen ovale veya atriyal septal defekt gibi) pulmoner filtrasyonu aşmasıyla oluşur(16). Öte yandan, in situ koroner tromboz gelişimi kalıtsal veya edinsel hiperkoagülabilité durumlarıyla ilişkilendirilebilir(17). Faktör V Leiden mutasyonu, protein C/S eksiklikleri, protrombin gen mutasyonları gibi kalıtsal eğilimlerin yanı sıra antifosfolipid sendromu, TTP, heparin ilişkili trombositopeni veya miyeloproliferatif hastalıklar gibi edinsel protrombotik tablolar seçilmiş olgularda araştırılmalıdır(18).

3.5. Spontan Koroner Arter Diseksiyonu (SKAD)

SKAD, ateroskleroz veya travma olmaksızın koroner arter duvar tabakalarının ayrılması ve bunun intramural kanama/hematoma ile lümen daralmasına yol açması şeklinde tanımlanabilir. Klinik olarak özellikle genç kadınlarda ve belirli tetikleyicilerin eşlik ettiği durumlarda (duygusal stres, yoğun efor, katekolamin artışı, semptomimetikler veya hormonal değişiklikler) daha yüksek şüphe gerektirir(19). Patogenez, vasa vasorum kaynaklı kanama veya intimal yırtıkla başlayan süreç üzerinden açıklanır(20). Tanıda anjiyografik bulgular bazen yetersiz kalabileceğinden, intravasküler görüntüleme (özellikle yüksek uzamsal çözünürlüğü nedeniyle OCT) diseksiyon/hematoma göstermede faydalı olabilir. Ancak yüksek basınçlı kontrast enjeksiyonunun diseksiyonu artırma olasılığı nedeniyle dikkatli uygulanmalıdır(21).

3.6. Miyokard Köprüleme

Miyokardiyal köprüleme, koroner arter segmentinin miyokard dokusu içinde seyretmesi ve özellikle sistolde basıya uğramasıyla karakterizedir. Bu durum, artmış miyokardiyal talep koşullarında geçici iskemi ataklarına zemin hazırlayabilir. Tanıyı desteklemek için IVUS ve FFR gibi fonksiyonel değerlendirmelerden yararlanılabilir(22).

3.7. MINOCA Taklitleri

Miyokardit, takotsubo sendromu (TTS) veya iskemik olmayan kardiyomiyopati gibi durumlar MINOCA'yı taklit edebilir(10).

4. KLİNİK

Hastalar çoğunlukla, klasik anjinayı andıran şekilde göğüste baskı/sıkışma tarzında ağrı tarif eder; ağrı sol kola, çeneye ya da sırtta yayılabilir. Semptomlar efor veya duygusal stresle tetiklenebilir ve bazı olgularda istirahatle ya da nitroglicerinin sonrası gerileyebilir. Bununla birlikte klinik tablo her zaman tipik değildir. Hastaların önemli bir kısmı bulantı, diyaferez, epigastrik rahatsızlık, kusma, baş dönmesi, dispne veya belirgin halsizlik gibi daha nonspesifik yakınmalarla başvurur. Bu atipik belirtiler sıklıkla kardiyak dışı nedenlerle (anksiyete, kas-iskelet sistemi sorunları veya gastrointestinal hastalıklar gibi) ilişkilendirildiğinden, yanlış tanı ve sağlık kuruluşuna başvuruda gecikme riski artar. Dispne özellikle koroner mikrovasküler disfonksiyon ile ilişkili olgularda daha belirgin olabilir; vazospazmın eşlik ettiği bazı hastalarda ise çarpıntı yakınması, olası eşzamanlı aritmik aktiviteyi düşündürülebilir. Elektrokardiyografik bulgular altta yatan mekanizmaya göre geniş bir yelpazede seyreder ve çoğu olguda NSTEMI paterninin daha sık izlendiği bildirilmiştir. Geniş hasta serilerinde MINOCA başvurularının büyük çoğunluğunun NSTEMI ile; daha küçük bir kısmının ise STEMI ile uyumlu EKG bulguları taşıdığı rapor edilmiştir(23). EKG'de spesifik olmayan T dalga değişiklikleri görülebilir. Dinamik ST-segment değişiklikleri varlığı, klinik bağlamla birlikte değerlendirildiğinde vazospastik bir bileşeni destekleyebilir. Mekanizma bazlı ayırmada, vazospazm olgularında ST-segment elevasyonu; mikrovasküler disfonksiyonda ise T dalga inversiyonları veya ince iskemik değişiklikler nispeten daha sık görülür(10). Biyobelirteç düzeyinde troponin yükselişinin derecesi de heterojen olup, epikardiyal düzeyde tam oklüzyon yerine mikrovasküler mekanizmaların baskın olduğu olgularda daha düşük pik değerler izlenebilir. Ayrıca troponin, yalnızca miyokard hasarını doğrulamakla kalmayıp prognostik açıdan da değerli olabilir. Kalıcı veya daha yüksek troponin düzeylerinin, özellikle kalp yetmezliği gelişimi ve mortalite gibi olumsuz

sonlanımlar açısından artmış riskle ilişkili olabileceğini düşündüren veriler mevcuttur(24).

5. TANI

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), MINOCA için tanısal çerçeveyi ilk tanımlayan uluslararası kuruluşlardan biri olup, tanımı üç ana bileşen üzerine kurar: (1) hastanın evrensel MI tanımına göre akut miyokard enfarktüsü kriterlerini karşılması, (2) koroner anjiyografide majör epikardiyal damarlarda anlamlı obstrüksiyonun olmaması (genellikle hiçbir damarda >%50 darlık saptanmaması) ve (3) klinik tabloyu açıklayabilecek alternatif belirgin durumların dışlanması. Bu tanısal yapı, seri ölçümlerde karakteristik yükselme-düşme paterni gösteren kardiyak troponin düzeyleriyle desteklenen miyokard hasarı varlığını temel alır. Bununla birlikte troponin artışı miyokard hasarını gösterse de tek başına iskemiye özgü değildir; zira iskemik olmayan birçok klinik durum benzer biyobelirteç yükselmelerine neden olabilir. Bu sınırlamayı dikkate alan daha güncel yaklaşım, Dördüncü Evrensel Miyokard Enfarktüsü Tanımı ile miyokard yaralanması ve miyokard enfarktüsü ayırımını daha net hale getirmiştir. Bu çerçevede MINOCA ifadesi, yalnızca klinik tablonun iskemik kökenli olduğunun gösterilebildiği olgular için kullanılmalıdır. Bu nedenle, belirgin koroner darlık saptanmayan MI şüphesinde tanısal yaklaşımın “MINOCA” tanısı ile erken sonlandırılması yerine, iskemi varlığını doğrulayan ve altta yatan nedeni ortaya koyan düzenli, basamaklı bir değerlendirme ile sürdürülmesi gerekir. Bu değerlendirmede ilk adım, klinik bağlam, laboratuvar bulguları ve ekokardiyografi ile sepsis, pulmoner emboli veya aort diseksiyonu gibi miyokard hasarının ekstrakardiyak nedenlerini sistematik biçimde dışlamaktır. Bunu takiben kardiyak manyetik rezonans (CMR), miyokarditin, takotsubo sendromunun ve bazı kardiyomiyopatilerin dışlanmasına yardımcı olurken, aynı zamanda infarkt paternini göstererek MI tanısını destekleyebilir. İskemik dışı nedenler elendikten sonra MINOCA tanısı daha güvenle konabilir; ancak altta yatan mekanizmayı netleştirmek için çoğu zaman ek invaziv değerlendirmeler gerekir. Bu amaçla intravasküler görüntüleme (OCT/IVUS), intrakoroner fonksiyonel testler (asetilkolin/ergonovin) ve koroner fizyoloji ölçümleri (FFR, CFR, IMR vb.) seçilmiş hastalarda tanısal sürecin kritik bileşenleridir.

5.1. CMR'nin Tanısal Rolü

CMR, MINOCA değerlendirmesinde güçlü biçimde önerilen temel araçlardan biridir; çünkü hem MI lehine bulguları ortaya koyabilir hem de miyokardit, takotsubo sendromu ve kardiyomiyopatiler gibi “MINOCA taklitçilerini” ayırt edebilir. Taklitçi tabloların gerçek MINOCA'dan ayrılması, klinik seyir ve uzun dönem risklerin farklı olması nedeniyle önem taşır. CMR'nin tanısal verimi çoğu veriye göre semptom başlangıcından sonraki ilk 1-2 hafta içinde yapıldığında

artar; daha geç görüntüleme, özellikle miyokarditte ödem gibi geçici bulguların kaybolması nedeniyle tanıyı zorlaştırabilir(25).

5.2. İnvaziv Değerlendirmeler

İnvaziv testler intravasküler görüntüleme (OCT ve IVUS), intrakoronar fonksiyonel test (Ach/ergonovin) ve koroner fizyoloji değerlendirmelerini (FFR, CMR ve IMR) içerir.

5.2.1. İnvasküler Görüntüleme (OCT ve IVUS)

OCT yüksek çözünürlüğü sayesinde koroner plak bileşenlerini (fibröz kapak, trombüs, kalsifikasyon) ve damar duvar katmanlarını ayrıntılı biçimde karakterize edebilir. Bu nedenle anjiyografide belirgin olmayan plak bozulmalarını veya bazı diseksiyon paternlerini ortaya koymada değerlidir. MINOCA'da veri birikimi sınırlı olmakla birlikte, OCT'nin plak rüptürü ve trombüs gibi patolojileri saptayabildiği, bazı kohortlarda yüksek riskli lezyonların tanımlanmasının takipte akut koroner olaylarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir(26). SKAD şüphesinde OCT, intramural hematoma uzunluğu ve lümen ayrışmasının derecesi hakkında ayrıntılı bilgi sağlayabilir; ancak kontrast enjeksiyonunun diseksiyonu kötüleştirebilme olasılığı nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

IVUS, OCT'ye kıyasla daha derin doku penetrasyonu sunar ve damar yeniden modellenmesi, lipid içeriği ve dış plak katmanlarının değerlendirilmesinde avantaj sağlayabilir. Ayrıca kalsifik lezyonların görselleştirilmesinde yararlı olup kontrast gerektirmemesi nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pratik avantaj sunabilir. Obstrüktif KAH'da revaskülarizasyon sırasında IVUS'nin rolü iyi tanımlanmış olsa da, MINOCA'da kullanımına ilişkin kanıtlar daha sınırlıdır.

5.2.2. İnvasküler Fonksiyonel Testler (Asetilkolin/Ergonovin)

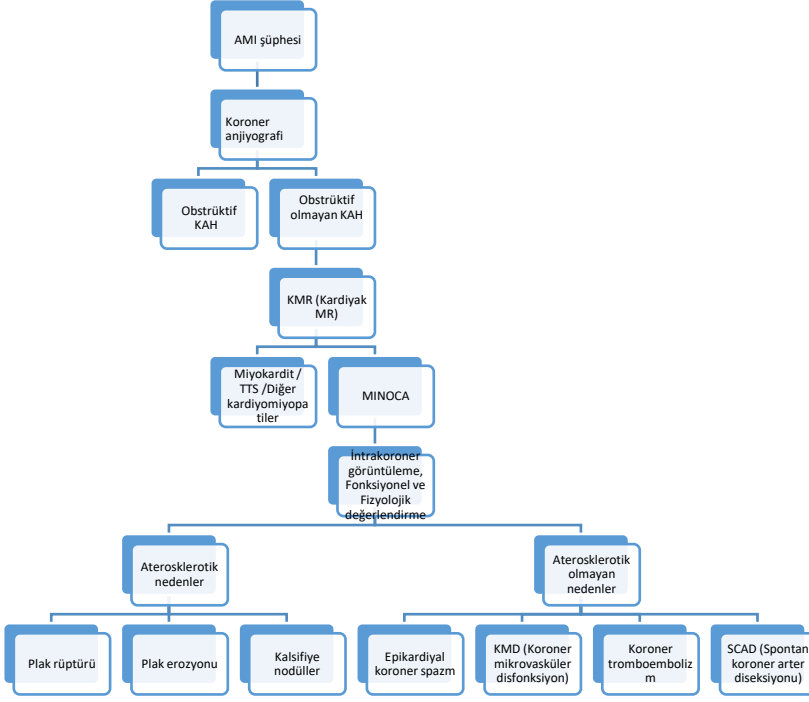
Koroner epikardiyal ve mikrovasküler vazomotor yanıtın değerlendirilmesinde intrakoronar asetilkolin testi yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Test, kademeli asetilkolin bolusları sonrası anjiyografik yanıtın ve klinik-elektrokardiyografik bulguların değerlendirilmesine dayanır. Semptom gelişimi ve iskemik EKG değişiklikleri ile birlikte lümeninde belirgin daralma (genellikle $\geq 90\%$) saptanması epikardiyal spazm lehine kabul edilir; daha düşük dereceli lümen daralması ($< 90\%$) eşliğinde semptom/iskemi bulguları varlığında mikrovasküler spazm düşünülür(27). Etki kısa süreli olduğundan, gerekirse intrakoronar nitroglicerine ile hızla geri döndürülebilir. Alternatif olarak ergonovin de seçilmiş olgularda kullanılabilir.

5.3. Koroner Fizyoloji Değerlendirmeleri (FFR, CFR, IMR/HMR)

Akış kısıtlayıcı obstrüktif lezyonların fonksiyonel önemini belirlemede fraksiyonel akım rezervi (FFR) kullanılır ve maksimum hiperemi altında distal koroner basıncın aort basıncına oranı olarak hesaplanır. Klinik uygulamada anormal eşik değerler çoğunlukla $FFR \leq 0,80$ olarak ele alınır; ancak sonuçlar hastanın klinik bağlamı içinde yorumlanmalıdır. Özellikle %30-50 aralığındaki darlıklarda, anatomik olarak hafif görünen lezyonların bir kısmı fonksiyonel olarak anlamlı olabilir; bu nedenle FFR kullanılıyorsa MINOCA sınıflamasına yalnızca $FFR > 0,80$ olan hastaların dahil edilmesi önerilmektedir(28).

Mikrovasküler fonksiyonun değerlendirilmesinde koroner akım rezervi (CFR), mikrovasküler direnç indeksi (IMR) ve hiperemik miyokard hız direnci (HMR) gibi parametreler kullanılır. IMR, maksimum hiperemide distal koroner basınç ile hiperemik ortalama geçiş süresinin çarpımıyla hesaplanır; $IMR \geq 25$ mikrovasküler disfonksiyon lehine kabul edilir. HMR ise doppler akımına dayanır ve hiperemide basıncın akım hızına oranı olarak hesaplanır. Bu fizyolojik ölçümler, düşük dereceli darlıkların fonksiyonel önemini, endotelial bağımlı/bağımsız mikrovasküler yanıtı ve vazospastik komponenti birlikte değerlendirmeye olanak tanıyarak MINOCA'nın mekanizma temelli sınıflandırılmasına katkı sağlar.

Şekil 1: MINOCA tanısı için klinik algoritma.



6. YÖNETİM

MINOCA için tedaviyi doğrudan yönlendiren randomize klinik çalışmaların yokluğu, klinik pratiğin önemli ölçüde uzman görüşleri ve gözlemsel veriler üzerine kurulmasına yol açmaktadır. Bu alanın en temel güçlüğü, MINOCA'nın tek bir hastalık değil; farklı patofizyolojik mekanizmaların benzer klinik görünüm altında toplandığı heterojen bir sendrom olmasıdır. Rutin uygulamada altta yatan kesin nedenin her zaman ortaya konamaması, tedavi kararlarında belirsizliği artırmakta ve standartlaştırılmış bir yaklaşımı zorlaştırmaktadır. Klinik algoritma Şekil 1 de görselleştirilmiştir.

6.1. Genel Yönetim Prensipleri

6.1.1. Akut Faz Yönetimi:

MINOCA'da akut dönemde enfarktüs boyutunu belirgin biçimde azaltan veya kesin prognoz avantajı sağladığı gösterilmiş spesifik bir tedavi bulunmadığından, akut faz yönetimi çoğu zaman semptom kontrolü ve hemodinamik stabilizasyon hedefleri etrafında şekillenir.

6.1.2. İkincil Korunma ve Uzun Dönem Farmakoterapi:

İkincil korunmada yaygın olarak uzun süreli düşük doz aspirin önerilmektedir. Buna karşın çiftli antitrombosit tedavinin (DAPT) MINOCA popülasyonundaki yeri net değildir; mevcut gözlemsel çalışmaların çoğu, DAPT kullanımının kardiyovasküler riskte anlamlı bir azalmayla tutarlı biçimde ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Buna karşılık statin tedavisi geleneksel miyokard enfarktüsü çalışmalarında görülen ikincil korunma faydalarına benzer şekilde, MINOCA'da daha düşük mortalite ve daha az majör advers kardiyovasküler olay (MACE) ile ilişkili bulunmuştur. Benzer biçimde ACE inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) de daha iyi klinik sonuçları ile olumlu ilişki göstermiştir. Beta blokerler konusunda veriler daha tutarsızdır. Bazı geniş ölçekli gözlemsel analizlerde daha iyi sonuçlara yönelik anlamlı olmayan bir eğilim bildirilmiş olsa da, birçok çalışmada belirgin bir sağkalım avantajı gösterilememiştir(29). Kalsiyum kanal blokerleri için ise uzun dönem MACE azalmasını net biçimde ortaya koyan kanıtlar sınırlıdır(30).

6.1.3. Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar ve Yaşam Tarzı Müdahaleleri:

İlaç dışı müdahaleler MINOCA'da yeterince çalışılmamıştır ancak bazı veriler, yapılandırılmış fiziksel egzersizin bu hasta grubunda klinik yarar sağlayabileceğine işaret etmektedir. Uzun dönem sonuçların iyileştirilmesinde; sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, kilo kontrolü, sigarayı bırakma ve stres yönetimi gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte kan basıncı, glisemik kontrol ve lipit yönetimi gibi değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin optimizasyonu temel bir gerekliliktir(31).

6.1.4. Nedene Yönelik Tedavinin Önemi

Altta yatan mekanizma belirlenebilen hastalarda, tedavi yaklaşımı en rasyonel biçimde nedene özgü planlanır. Bununla birlikte, etiyojiden kuvvetle şüphe edilse dahi optimal stratejinin ayrıntıları birçok alt grupta hâlen belirsizliğini korumaktadır.

6.2. MINOCA Alt Tiplerine Göre Yönetim

6.2.1. Plak Bozulmasına (Erozyon/Rüptür) Bağlı MINOCA

Pratikte önerilen strateji; başlangıçta bir süre DAPT, buna eşlik eden yüksek yoğunluklu statin, sıklıkla beta bloker ve ACEİ/ARB, devamında ise yüksek yoğunluklu statin ve tekli antitrombosit ile uzun dönem ikincil korunmayı içerir. Aspirine bir P2Y12 inhibitörü eklenmesinin potansiyel gerekçesi, obstrüktif akut miyokard enfarktüsü çalışmalarında kombinasyon tedavisinin ek yarar sağladığına dair bulgulardır(32). Plak bozulmasına bağlı MINOCA'da suçlu

lezyonların PCI ile tedavisine ilişkin kanıtlar sınırlıdır; bu nedenle uzman panelleri, MINOCA ile ilişkili lezyonlar için PCI'yi rutin/standart bir yaklaşım olarak güçlü biçimde onaylamamıştır(2). Bununla birlikte OCT ile plak erozyonu saptanan seçilmiş olgularda, stentleme olmaksızın DAPT ile konservatif yaklaşımın olumlu seyredebileceğini destekleyen çalışmalar bildirilmiştir. EROSION çalışmasında, PCI yapılmadan DAPT ile izlenen hastalarda klinik gidişatın genel olarak iyi olduğu; bir yıllık izlemede yeniden revaskülarizasyon gereksiniminin düşük oranlarda kaldığı raporlanmıştır (yaklaşık %5-6)(33). Bu bulgular, belirli hasta alt gruplarında ilaç temelli stratejinin uygulanabilirliğini düşündürmektedir.

6.2.2. Koroner Vazospazm (Epikardiyal veya Mikrovasküler)

Vazospazmın temel mekanizma olduğu tabloda, kalsiyum kanal blokerleri (dihidropiridin ve dihidropiridin olmayan) semptom kontrolünde en etkili tedaviler olarak kabul edilir. Tekrarlayan semptomları ve aritmileri azaltabildiği, ayrıca mortalite üzerinde de olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmiştir(34). Düşük doz aspirin, tromboksan-A2 aracılı vazokonstriksiyonun baskılanması yoluyla yarar sağlayabilir. Nitratlar ek tedavi olarak düşünülebilse de tolerans gelişimi nedeniyle özellikle uzun etkili formların uzun dönem katkısı belirsizdir. Alternatif ajanlar arasında nikorandil ve silostazol gibi seçenekler yer alır.

6.2.3. Mikrovasküler Disfonksiyon (CMD)

Mikrovasküler disfonksiyon olgularında kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerlerin semptomları azaltmada etkili olabildiği; nitratların ise daha sınırlı fayda gösterdiği bildirilmiştir(35). Küçük ölçekli randomize çalışmalar, bazı olgularda

L-arjinin, dipiridamol ve ranolazin gibi daha az geleneksel antianginal seçeneklerin potansiyel yararını gündeme getirmiştir(36, 37).

6.2.4. Spontan Koroner Arter Diseksiyonu (SKAD)

SKAD'de stentleme, diseksiyonun hem proksimal hem distal yönde ilerlemesini tetikleyebileceği için komplikasyon riski görece yüksektir(38). Bu nedenle çoğu olguda anjiyoplasti olmaksızın konservatif yaklaşım tercih edilir. PCI, devam eden iskeminin eşlik ettiği hemodinamik instabilite, düşük TIMI derecesi veya proksimal LMCA veya LAD de ciddi lezyonlar gibi yüksek riskli anatomik özelliklerin varlığında düşünülmelidir(39). CABG çoğu zaman ideal değildir; iyileşme süreçleri sonrası rekabetçi akım nedeniyle greftlerin zaman içinde başarısız olabilmesi olasıdır. CABG, seçilmiş yüksek riskli stabil olgularda ve PCI'nin mümkün olmadığı belirli anatomik senaryolarda gündeme gelebilir. Uzun dönem beta bloker kullanımı makul bir seçenektir. Geniş bir kohortta beta

bloker alan SKAD sağ kalanlarında nüks riskinin daha düşük olabileceği bildirilmiştir(38). SKAD patofizyolojisinde trombüslerin rolünün görece sınırlı olması nedeniyle antitrombosit tedavi konusu tartışmalıdır. Kanama riskini artırma ve intramural hematomu kötüleştirme potansiyeli olmakla birlikte, intimal yırtığın protrombotik özellikleri bazı olgularda P2Y12 inhibitörü kullanımını gerektirebilir.

6.2.5. Koroner Tromboz/Emboli

Koroner tromboz veya emboli varlığında temel hedef, altta yatan protrombotik durumun antitrombotik ve uygun olgularda antitrombosit tedavi ile kontrol altına alınmasıdır. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) veya heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) gibi özgül nedenlerde, etiyolojiye yönelik ek tedaviler gerekebilir.

6.2.6. Miyokard Köprüsü

Miyokard köprüsüne bağlı iskemi varlığında, diyastolik doluşu uzatma ve tünelli segment üzerindeki sistolik kompresyonu azaltma potansiyeli nedeniyle beta blokerler ilk basamak tedavidir. Yüksek beta-1 seçiciliği ve beta-3 aktivasyonu üzerinden endotelial fonksiyona olası katkıları nedeniyle nebivolol seçilmiş olgularda avantajlı görülebilir(40). Yoğun medikal tedaviye rağmen persistan anjinası olan, kısa ve yüzeysel tünellenmiş segmenti bulunan olgularda PCI seçenek olabilir(41). Geniş veya derin miyokard köprüsü ile ilişkili olgularda, özellikle çoklu stent gereksinimi öngörülüyorsa cerrahi seçenekler (CABG veya supra-arteriyel miyotomi) gündeme gelebilir; ancak bu yaklaşımları karşılaştıran kanıtlar sınırlıdır.

7. ÖZET

MINOCA, altta yatan patofizyolojik mekanizmaların ortaya konulabilmesi için sistematik ve çok basamaklı bir tanısal değerlendirme gerektiren, klinik açıdan karmaşık ve heterojen bir sendromdur. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile intrakoroner incelemeler (IVUS/OCT ve fonksiyonel testler) başta olmak üzere görüntüleme alanındaki gelişmeler, hem tanısal kesinliği artırmış hem de risk sınıflamasını daha güvenilir hale getirmiştir. Buna karşın farkındalığın artmasına rağmen, MINOCA'ya özgü standardize tedavi algoritmaları hâlen sınırlıdır ve uygulamadaki yaklaşımlar çoğu zaman obstrüktif koroner arter hastalığına ilişkin tedavi ilkelerinden uyarlanmaktadır. Ayrıca MINOCA'da cinsiyete bağlı klinik farklılıkların belirgin olması, tedavinin daha kişiselleştirilmiş biçimde planlanması gerektiğini göstermektedir. Devam eden klinik çalışmaların sonuçlarıyla desteklenecek ileri araştırmalar, yönetim stratejilerinin netleştirilmesi ve bu hasta grubunda uzun dönem sonuçların iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Agewall, S., et al., ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*, 2017. 38(3): p. 143-153.
2. Tamis-Holland, J.E., et al., Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2019. 139(18): p. e891-e908.
3. Lindahl, B., et al., Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention*, 2021. 17(11): p. e875-e887.
4. Boivin-Proulx, L.A., et al., Pathophysiology of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Contemporary Systematic Review. *CJC Open*, 2024. 6(2Part B): p. 380-390.
5. Pasupathy, S., et al., Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*, 2015. 131(10): p. 861-70.
6. Eggers, K.M., et al., Morbidity and cause-specific mortality in first-time myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *J Intern Med*, 2019. 285(4): p. 419-428.
7. Pelliccia, F., et al., Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression. *Am J Med*, 2020. 133(1): p. 73-83.e4.
8. Canton, L., et al., Sex- and age-related differences in outcomes of patients with acute myocardial infarction: MINOCA vs. MIOCA. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2023. 12(9): p. 604-614.
9. Davies, M.J., The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*, 2000. 83(3): p. 361-6.
10. Reynolds, H.R., et al., Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries in Women. *Circulation*, 2021. 143(7): p. 624-640.
11. Beltrame, J.F., et al., International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*, 2017. 38(33): p. 2565-2568.
12. Montone, R.A., et al., Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J*, 2018. 39(2): p. 91-98.
13. Gulati, M., et al., 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American

- College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2021. 144(22): p. e368-e454.
14. Raphael, C.E., et al., Coronary Embolus: An Underappreciated Cause of Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018. 11(2): p. 172-180.
 15. El Sabbagh, A., et al., Cardiac Myxoma: The Great Mimicker. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017. 10(2): p. 203-206.
 16. Talebi, S., P. Jadhav, and J.E. Tamis-Holland, Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA): a Review of the Present and Preview of the Future. *Curr Atheroscler Rep*, 2021. 23(9): p. 49.
 17. Pasupathy, S., et al., Risk of Thrombosis in Patients Presenting with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA). *TH Open*, 2018. 2(2): p. e167-e172.
 18. Shen, Y.M. and S. Nagalla, Hypercoagulable Workup in Thrombotic Cardiovascular Diseases. *Circulation*, 2018. 138(3): p. 229-231.
 19. Saw, J., et al., Canadian Spontaneous Coronary Artery Dissection Cohort Study: 3-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2022. 80(17): p. 1585-1597.
 20. Waterbury, T.M., et al., Early Natural History of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circ Cardiovasc Interv*, 2018. 11(9): p. e006772.
 21. Alfonso, F., et al., Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 59(12): p. 1073-9.
 22. Guerra, E., et al., Contrast Stress Echocardiography Findings in Myocardial Bridging Compared to Normal Coronary Course, With and Without Coronary Artery Disease. *J Am Soc Echocardiogr*, 2023. 36(10): p. 1092-1099.
 23. Buller, P., et al., The Comparison of Predicting Factors and Outcomes of MINOCA and STEMI Patients in the 5-Year Follow-Up. *J Pers Med*, 2023. 13(5).
 24. Duchnowski, P. and W. Śmigielski, Usefulness of myocardial damage biomarkers in predicting cardiogenic shock in patients undergoing heart valve surgery. *Kardiologia Pol*, 2024. 82(4): p. 423-426.
 25. Bergamaschi, L., et al., Prognostic Role of Early Cardiac Magnetic Resonance in Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2024. 17(2): p. 149-161.
 26. Taruya, A., et al., Lesion characteristics and prognosis of acute coronary syndrome without angiographically significant coronary artery stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020. 21(2): p. 202-209.

27. Vrints, C., et al., 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2024. 45(36): p. 3415-3537.
28. Curzen, N., et al., Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCARD study. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014. 7(2): p. 248-55.
29. Lindahl, B., et al., Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*, 2017. 135(16): p. 1481-1489.
30. Kovach, C.P., et al., Comparison of Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease With Versus Without Myocardial Infarction (from the VA Clinical Assessment Reporting and Tracking (CART) Program). *Am J Cardiol*, 2021. 146: p. 1-7.
31. Eggers, K.M., et al., Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries: The Importance of Achieving Secondary Prevention Targets. *Am J Med*, 2018. 131(5): p. 524-531.e6.
32. Chen, Z.M., et al., Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005. 366(9497): p. 1607-21.
33. Xing, L., et al., EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography-Based Management in Plaque Erosion): A 1-Year Follow-Up Report. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017. 10(12).
34. Beltrame, J.F., et al., The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circ J*, 2016. 80(2): p. 289-98.
35. Beltrame, J.F., F. Crea, and P. Camici, Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart Lung Circ*, 2009. 18(1): p. 19-27.
36. Lerman, A., et al., Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation*, 1998. 97(21): p. 2123-8.
37. Saha, S., et al., Effect of Ranolazine in Patients with Chest Pain and Normal Coronaries- A Hospital Based Study. *J Clin Diagn Res*, 2017. 11(4): p. Oc14-oc16.
38. Saw, J., et al., Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014. 7(5): p. 645-55.
39. Adlam, D., et al., European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SKAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J*, 2018. 39(36): p. 3353-3368.

40. Corban, M.T., et al., Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(22): p. 2346-2355.
41. Klues, H.G., et al., Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging: early normalization by intracoronary stent placement. *Circulation*, 1997. 96(9): p. 2905-13.



BÖLÜM 34

Acil Serviste Lökopeni ve Nötropenik Ateş

İsa Gökhan Yalçın¹ & Furkan Çağrı Oğuzlar²

1.Giriş

Febril nötropeni, immünsüpresif tedavi alan hastalarda gelişen ve enfeksiyon kaynaklı mortalitenin en önemli belirleyicilerinden biri olan klinik bir sendromdur. Modern onkolojik tedaviler sayesinde sağkalım artmış olmakla birlikte, kemik iliği baskılanmasına bağlı komplikasyonlar acil servis pratiğinde önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Lökopeni ve özellikle nötropeni, enfeksiyonlara karşı hücrel savunma mekanizmasının zayıflaması anlamına gelir ve bu durum sistemik enfeksiyon gelişimini hızlandırabilir (1).

Febril nötropenin acil tıp açısından önemi üç temel noktada toplanır:

1. Klinik bulguların silik olması nedeniyle tanısal gecikme riski,
2. Sepsis progresyonunun hızlı olabilmesi,
3. Antibiyotik başlanmasıdaki gecikmenin mortalite ile ilişkili olması (2).

Epidemiyolojik olarak febril nötropeni, özellikle hematolojik malignitelerde yüksek oranlarda görülürken solid tümörlerde de klinik açıdan anlamlıdır (3). Hastaneye yatış oranları yüksektir ve mortalite oranları hasta profiline göre değişmekle birlikte %5–15 aralığında bildirilmiştir (4). Gram-negatif bakteriyemi ve çoklu organ disfonksiyonu mortaliteyi belirgin şekilde artırmaktadır (4).

Acil serviste karşılaşılan temel soru; hangi febril nötropenik hastanın güvenle izlenebileceği, hangi hastanın hızla kötüleşme riski taşıdığıdır.

Bu sorunun yanıtı sistematik klinik değerlendirme, erken ampirik tedavi ve doğru risk sınıflaması üzerine kuruludur.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Isparta, ORCID: 0000-0001-9445-5265

² Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Isparta, ORCID: 0000-0002-9214-3994

2. Tanımlar ve Klinik Eşikler

2.1 Lökopeni ve Nötropeni

Lökopeni, total beyaz küre sayısının referans aralığının altında olmasıdır ve genellikle $<4000/\text{mm}^3$ olarak kabul edilir (1). Ancak enfeksiyon riski açısından belirleyici olan parametre mutlak nötrofil sayısıdır (ANC).

Nötropeni sınıflaması:

- Hafif: ANC 1000–1500/ mm^3
- Orta: ANC 500–1000/ mm^3
- Şiddetli: ANC $<500/\text{mm}^3$
- Derin nötropeni: ANC $<100/\text{mm}^3$

Klinik pratikte enfeksiyon riski, yalnızca ANC değerine değil, nötropenin süresine de bağlıdır. Uzamış nötropeni (>7 gün) enfeksiyon riskini belirgin artırır (3).

2.2 Febril Nötropeni Tanımı

- Tek ölçümde $\geq 38,3^\circ\text{C}$ veya
- $\geq 38,0^\circ\text{C}$ 'nin en az 1 saat sürmesi
- ANC $<500/\text{mm}^3$ veya 48 saat içinde <500 'e düşme beklentisi (2).

Acil servis pratiğinde önemli bir klinik gerçeklik şudur: ANC sonucu henüz çıkmamış olsa bile kemoterapi öyküsü olan ateşli hasta febril nötropenik kabul edilmelidir. Beklemek mortalite riskini artırabilir.

3. Patofizyoloji

Nötrofiller bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı erken yanıtın temel bileşenidir. Kemoterapi sonrası kemik iliği baskılanması, nötrofil üretimini azaltır ve enfeksiyonun lokal sınırlandırılmasını engeller (5). Sonuç olarak bakteriyel proliferasyon hızlanır ve bakteriyemi gelişebilir.

Mukozal bariyer hasarı özellikle gastrointestinal sistemde bakteriyel translokasyonu kolaylaştırır (1). Bu nedenle febril nötropenide gram-negatif patojenler klinik açıdan kritik öneme sahiptir.

Klinik açıdan dikkat çekici nokta, nötropenik hastada inflamatuvar yanıtın minimal olmasıdır. Eritem, lokal ağrı, pürülan sekresyon gibi klasik enfeksiyon bulguları çoğu zaman görülmez. Bu durum tanısız gecikmeye yol açabilir.

Hipotermi varlığı, sepsis bağlamında kötü prognozla ilişkilidir (1). Dolayısıyla normotermik ya da hafif hipotermik hasta düşük riskli kabul edilmemelidir.

4. Epidemiyoloji ve Güncel Klinik Yük

Hematolojik malignitelerde febril nötropeni insidansı bazı serilerde %80'e kadar ulaşmaktadır (3). Solid tümörlerde risk rejime bağlıdır; yoğun kemoterapi alan hastalarda anlamlı oranlarda görülür.

Mortaliteyi artıran faktörler:

- ANC <100/mm³
- Uzamış nötropeni (>7 gün)
- Gram-negatif bakteriyemi
- Organ disfonksiyonu
- Multidrug-resistant patojen riski (4)

Yüksek hacimli merkezlerde mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir (4). Bu durum, özellikle kaynakları sınırlı merkezlerde erken sevk kararının önemini artırmaktadır.

5. Acil Serviste İlk Değerlendirme

5.1 Triage ve Klinik Stabilite

Febril nötropenik hasta potansiyel sepsis olarak değerlendirilmelidir. İlk değerlendirme şunları içermelidir:

- Vital bulgular
- Mental durum
- Perfüzyon bulguları
- Laktat düzeyi

Sepsis progresyonu hızlı olabilir. Stabil görünen hasta birkaç saat içinde instabil hale gelebilir.

5.2 Laboratuvar Değerlendirme

- Tam kan sayımı ve diferansiyel
- Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri
- Laktat
- Koagülasyon parametreleri

- En az 2 set kan kültürü

Kültür almak antibiyotik başlanmasını geciktirmemelidir (2).

6. Hematolojik Parametreler

Febril nötropeni yönetiminde klinik stabilite temel belirleyicidir; ancak laboratuvar parametreleri erken kötüleşmenin sessiz göstergeleri olabilir. Acil serviste yalnızca ANC değerine odaklanmak yeterli değildir. Çoklu parametre değerlendirmesi gereklidir.

6.1 Mutlak Nötrofil Sayısı ve Dinamik Değişim

ANC tek bir ölçümden ibaret değildir; eğilim önemlidir. Örneğin:

- ANC $<100/\text{mm}^3$ + yükselme eğilimi → göreceli daha iyi prognoz
- ANC $400/\text{mm}^3$ + düşüş eğilimi → potansiyel kötüleşme

Bu nedenle klinik karar yalnızca eşik değer üzerinden verilmemelidir.

6.2 Laktat ve Organ Disfonksiyonu

Nötropenik hastada laktat yükselmesi, klasik sepsis kriterlerinden bağımsız olarak ciddi perfüzyon bozukluğunu gösterebilir. Düşük inflamatuvar yanıt nedeniyle hipotansiyon gelişmeden önce dahi mikrodolaşım bozulabilir.

Bu nedenle:

- Laktat ≥ 2 mmol/L → yakın izlem
- Laktat ≥ 4 mmol/L → agresif resüsitasyon

6.3 Trombosit Parametreleri ve İnflamasyon

Trombositopeni kemik iliği baskılanmasına bağlı olabilir; ancak hızlı düşüş sepsis ilişkili koagülopatiyi düşündürmelidir.

MPV gibi trombosit indeksleri, inflamasyon ve platelet aktivasyonunun dolaylı göstergeleridir. Viral enfeksiyonlarda MPV ile hastalık şiddeti arasında ilişki bildirilmiştir (6). Bu durum febril nötropenide doğrudan klinik protokol oluşturmasa da, sistemik inflamatuvar yanıtın hematolojik parametreler üzerinden izlenebileceğini göstermektedir.

Klinik mesaj:

MPV yardımcı bir gözlem parametresidir; karar belirleyici değildir.

6.4 Prokalsitonin ve CRP

Prokalsitonin bakteriyemi öngörüsünde yardımcı olabilir, ancak nötrojenik hastada duyarlılığı değişkindir. Tek başına taburculuk kararı için kullanılmamalıdır.

7. Ampirik Tedavi Stratejileri ve Antimikrobiyal Seçimi

Antibiyotik başlanmasındaki gecikme mortalite ile ilişkilidir (7). Ancak hangi antibiyotik?

Bu sorunun yanıtı üç ekseninde şekillenir:

1. Hemodinamik durum
2. MDR riski
3. Olası enfeksiyon kaynağı

7.1 Hemodinamik Stabil Hasta

Stabil, düşük riskli hastada:

- Piperasilin-tazobaktam

veya

- Sefepim

tek ajan yeterlidir. Bu yaklaşım hem gram-negatif hem gram-pozitif kapsama sağlar.

7.2 Septik Şoklu veya Yüksek Riskli Hasta

Şu durumlarda meropenem tercih edilir:

- Septik şok
- ESBL kolonizasyon öyküsü
- Son 90 gün geniş spektrum antibiyotik kullanımı
- Hastane kaynaklı enfeksiyon şüphesi

Meropenem + vankomisin kombinasyonu yalnızca seçilmiş durumlarda gereklidir

7.3 MRSA

MRSA kapsamı aşağıdaki durumlarda düşünölmelidir (1):

- Kateter enfeksiyonu şüphesi
- Radyolojik pnömoni

- Ciddi mukozit
- Bilinen MRSA kolonizasyonu

Rutin kullanım direnç riskini artırabilir.

7.4 Antifungal Strateji

Persistan ateş (>4–7 gün) ve uzamış nötropeni durumunda antifungal değerlendirme yapılır.

Acil serviste antifungal nadiren başlanır; ancak şu durumlarda erken düşünülmelidir:

- BT’de nodüler infiltrasyon
- Galaktomannan pozitifliği
- Derin ve uzamış nötropeni

7.5 Antibiyotik Deeskalasyon

Kültür sonucu negatif ve klinik stabil hastada gereksiz geniş spektrum sürdürülmemelidir. Bu, antibiyotik direncini azaltmak açısından önemlidir.

8. Risk Stratifikasyonu: Skorların Ötesinde Klinik Akıl

MASCC ve CISNE skorları düşük riskli hastayı belirlemede yardımcıdır (8). Ancak klinik pratikte skorlar “tek başına” karar aracı değildir.

8.1 MASCC’nin Sınırlılıkları

- Subjektif semptom değerlendirmesi içerir
- ICU ihtiyacını öngörmez

8.2 CISNE’nin Sınırlılıkları

- Solid tümör odaklıdır
- Performans skoruna dayanır

8.3 Sosyal ve Lojistik Faktörler

Acil servis kararında şu sorular yanıtlanmalıdır:

- Hasta yalnız mı yaşıyor?
- Ulaşım süresi nedir?
- Ev ortamında ateş takibi yapılabilir mi?

Bu faktörler skordardan daha belirleyici olabilir.

9. Komplikasyonlar

- **Gram-negatif Sepsis:** Nötropenik hastada gram-negatif bakteriyemi hızlı progresyon gösterir. Endotoksin aracılı sitokin fırtınası, inflamatuvar yanıt silik olsa dahi mikrosirkülasyonu bozabilir.

- **ARDS:** Nötropenik sepsis ARDS'ye ilerleyebilir. Oksijen gereksinimi artışı erken uyarıdır.

- **Akut Böbrek Hasarı:** Hipoperfüzyon + nefrotoksik antibiyotikler → AKI riskini artırır.

- **Nötropenik Enterokolit:** Sağ alt kadrın ağrısı + nötropeni → BT endikasyonu.

Abdominal enfeksiyonların erken tanısının mortalite üzerine etkisi acil cerrahi literatürde gösterilmiştir (11).

10. Klinik Karar Algoritması

Acil serviste karar süreci dinamik bir akıştır:

Adım 1: Tanı Şüphesi; ateş + kemoterapi öyküsü → febril nötropeni kabul et.

Adım 2: Hemodinamik Değerlendirme; instabil → resüsitasyon + geniş spektrum + ICU, stabil → kültür + antibiyotik ≤60 dk

Adım 3: Risk Değerlendirmesi; MASCC / CISNE + klinik akıl

Adım 4: Dispozisyon; Yüksek risk → yatış, düşük risk + sosyal güvenlik → ayaktan izlem

Adım 5: Yeniden Değerlendirme; 24–48 saat içinde klinik yanıt yoksa ileri tetkik

SONUÇ

Febril nötropeni, modern onkoloji pratiğinin kaçınılmaz bir komplikasyonudur ve acil servis ortamında yüksek klinik dikkat gerektirir. Bu hasta grubunda mortaliteyi belirleyen en kritik faktörler şunlardır:

- Erken antibiyotik başlanması
- Doğru risk sınıflaması
- Hemodinamik kötüleşmenin erken fark edilmesi
- Komplikasyonların agresif yönetimi

Klinik karar süreci yalnızca eşik değerlere dayanmaz; dinamik değerlendirme gerektirir. Sosyal faktörler ve sağlık sistemi kapasitesi de sonuçları etkiler.

Gelecekte biyobelirteç temelli risk modelleri ve veri temelli karar destek sistemleri daha fazla yer bulabilir; ancak güncel pratikte temel prensip erken tedavi ve dikkatli izlem olmaya devam etmektedir.

Kaynakça

1. Pettit N. Leukopenia and neutropenic fever. *Emerg Med Clin North Am.* 2025;43(3). doi:10.1016/j.emc.2025.03.006
2. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract.* 2019;15(1). doi:10.1200/JOP.18.00269
3. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score for febrile neutropenia. *J Clin Oncol.* 2000;18(16). doi:10.1200/JCO.2000.18.16.3038
4. Urban D, Urban GE, Margalit O, et al. Mortality among neutropenic cancer patients and hospital volume. *JCO Oncol Pract.* 2020. doi:10.1200/OP.20.00115
5. Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile Neutropenia. [Updated 2023 Mar 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541102/>
6. Beceren NG, Armağan HH, Oğuzlar FÇ, et al. Can mean platelet volume be a prognosis predictor in viral infections: An example of COVID-19. *Heliyon.* 2023;9:e21983. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e21983
7. Rosa RG, Goldani LZ. Impact of time to antibiotic administration on mortality in febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014. doi:10.1128/AAC.02561-14
8. Chen AY, Gottlieb M, Vilke GM, Coyne C. Can Risk Stratification Tools Be Utilized to Safely Discharge Low-Risk Febrile Neutropenic Patients from the Emergency Department?. *J Emerg Med.* 2023;64(1):111-118. doi:10.1016/j.jemermed.2022.10.010
9. Dulisse B, Li X, Gayle JA, et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *J Med Econ.* 2013;16(6):720-735. doi:10.3111/13696998.2013.782034
10. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer.* 2005;103(9):1916-1924. doi:10.1002/encr.20983
11. Armağan HH, Duman L, Cesur Ö, et al. Comparative analysis of epidemiological and clinical characteristics of appendicitis among children and adults. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2021;27(5):526-533. doi:10.14744/tjtes.2020.47880



BÖLÜM 35

Kan Ürünleri, Acil Serviste Kullanımları ve Komplikasyonları

Rabia Öz¹ & Nesrin Gökben Beceren²

1. Giriş

Acil servisler; travma, masif kanama, sepsis, gastrointestinal kanamalar, obstetrik aciller ve hematolojik acil durumlar gibi ivedilikle tedavi edilmesi gereken tabloların ilk değerlendirme basamaklarıdır. Aynı zamanda bu hastalıkların yönetildiği kritik ünitelerdir. Bu ortamda zamanla yarış söz konusudur. Hemodinamik açıdan instabiliteye yol açan durumlarda hızlı, doğru ve hedef odaklı müdahalelerin mortalite ve morbiditeyi doğrudan etkilediği bilinmektedir. Bu bağlamda kan ve kan ürünleri, acil servis pratiğinde resüsitasyonun temel bileşenlerinden birini oluşturur. Özellikle masif transfüzyon gerektiren hastalarda, erken ve uygun kan ürünü kullanımı prognoz üzerinde belirleyici rol oynar.

Kan, ayrı ayrı fonksiyonları olan yapılardan oluşmuş canlı bir dokudur. Bu açıdan bakıldığında kan transfüzyonu bir doku ya da organ transplantasyonu olarak değerlendirilebilir [1]. Travma, operasyon gibi herhangi bir nedenle akut kan kaybı, şiddetli semptomatik anemi, hematolojik hastalıkların tedavisi gibi nedenlerle transfüzyon yapılabilir. Hayat kurtarıcı olmasının yanında birçok riski de bünyesinde barındırır [2]. Günümüzde tam kan verilmesi yerine hastanın ihtiyacına göre eksik olan kan bileşeninin verilmesi tercih edilmektedir [1, 2]

Acil serviste kan ürünü kullanımına karar verirken sadece laboratuvar değil, klinik durum, vital parametreler, kanamanın devam ediyor olması, eşlik eden komorbiditeler gibi etkenler birlikte değerlendirilmelidir. Bu nedenle acil hekimleri uygulama prensiplerini ve olası komplikasyonları iyi bilmek zorundadır. Bu bölümde kan ürünlerinin temel özellikleri, acil serviste kullanım endikasyonları, uygulama esasları ve karşılaşılabilecek komplikasyonlar sistematik bir çerçevede ele alınacaktır.

2. Kan Ürünleri

Acil serviste tam kan, eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve kriyopresipitat sıklıkla kullanılan kan ürünleridir [1-3].

¹ Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı
ORCID ID: 0009-0008-8965-2756

² Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0001-7902-1477

Bunlardan tam kan, donör kanından lökosit ve bir kısım plazma uzaklaştırılarak hazırlanır [2]. Eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu ve plazma tam kandan ayrıştırılarak hazırlanabilir. Bununla birlikte trombosit ve plazma aferez yöntemi ile de elde edilebilir. Kriyopresipitat ise taze donmuş plazmadan toplanan, Faktör VIII ve fibrinojenden zengin bir kan ürünüdür [1].

2.1. Tam Kan

Eritrositler, lökositler, trombositler ve plazmayı içerir ancak uygulanmadan önce lökosit filtrasyonu uygulanır ve ışınlanır. Hastada hızlı kan kaybı olan durumlarda, ABO ve Rh uygunluğu test edilerek verilir. 2-6°C de 35 gün saklanabilir [2].

2.2. Eritrosit Süspansiyonu (ES)

Tam kandaki eritrositleri ve plazmanın %25'ini içerir. Lökosit filtresi ve ışınlamaya ek olarak tekrarlayan ciddi alerjik reaksiyonları olan hastalarda serum fizyolojik ile yıkama işlemi de yapılır. Yıkamış eritrosit süspansiyonlarının aynı gün kullanılması gerekir. ABO ve Rh uyumu için test yapılmalıdır. 2-10 °C sıcaklıkta saklanabilirler[2].

Eritrosit süspansiyonu verildiği eşik değerlerle ilgili uzun yıllardır tartışmalar sürmektedir. Çeşitli uluslararası rehberlerde spesifik bir komorbidite ya da akut durumlar dışında transfüzyon için hedef hemoglobin düzeyinin 7 gr/dL olması ve bu durumda dahi 2 ünite yerine 1 ünite eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon yapılması önerilmektedir (restriktif transfüzyon stratejisi). Hedef hemoglobin düzeyinin 7 gr/dL yerine 9 gr/dL olarak belirlenmesinin (liberal transfüzyon stratejisi) ek bir yararı gösterilememiştir [3]. 1 ünite eritrosit süspansiyonu hemoglobin seviyesinde yaklaşık 1 gr/dL, hematokritte ise yaklaşık %3'lük artış sağlar [4].

2.3. Trombosit Süspansiyonu (TS)

Plazma ile birlikte bir miktar eritrosit ve lökosit de içerir. Transfüzyon öncesi lökosit filtreleri uygulanır ve ışınlanır. 20-24 °C'de saklanır, fonksiyonları bozulacağı için asla buzdolabına konulmaz. Ancak bu sıcaklıklarda bakteri gelişme riski fazla olduğu için ömrü 5 gün ile sınırlıdır. Işıktan korunmalı ve hastaya verilmeden önce ABO ve Rh uyumu test edilmelidir [2].

Trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kanamadan korunma için trombosit süspansiyonu kullanılabilir. Böyle bir durumda ilk yapılması gereken altta yatan nedeni tespit etmeye ve düzeltmeye çalışmaktır. Altta yatan nedenin düzeltilmesinin yetersiz kaldığı durumlarda trombosit transfüzyonu yapılabilir. Ancak trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve heparin ilişkili trombotik trombositopeni (HITT) durumlarında

trombosit replasmanı daha fazla tromboza neden olacağı için kullanılması kontrendikedir ve bu durumlar replasman öncesi ekarte edilmelidir [3, 4].

İntakt endotel varlığında spontan kanama, trombosit sayısı $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ seviyesinin altına düşmeden beklenmez. Hepatik veya renal yetmezliği olan, aktif enfeksiyonu olan ya da ek hemostaz bozukluğu olan hastalarda bu eşik $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlenebilir. $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ düzeyi üzerinde ise kanama riski minimal kabul edilir ve masif kanaması olan ya da girişimsel işlem planlanan hastalarda bu değer hedeflenir. İntrakraniyal kanama şüphesi olan, Nöroşirürjik ya da Oftalmolojik işlem planlanan hastalarda ise hedef düzey $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlenmiştir [3]. 1 ünite trombosit aferezinin trombosit sayısını yaklaşık $30 \times 10^3/\text{mm}^3$ artırması beklenir. 1 ünite trombosit aferezinin 6 ünite havuzlanmış randomize donörlü trombosit süspansiyonuna denk olduğu kabul edilir [4].

2.4. Taze Donmuş Plazma (TDP)

Fibrinojen dahil kan plazmasının normal öğelerini içeren bir kan ürünüdür. Toplandıktan sonra sekiz saat içinde $-18\text{ }^\circ\text{C}$ 'de dondurularak 1 yıl saklanabilir ve albumin, globulin yanı sıra faktör V ve faktör VIII dahil tüm pıhtılaşma faktörlerini bünyesinde bulundurur [2, 3]. Çoğunlukla aktif kanama durumunda ya da invaziv girişimler öncesi INR (International Normalization Ratio) yüksek olduğu durumlarda, düşürülmesi için kullanılmaktadır [3, 4].

Pıhtılaşma faktörlerindeki eksilmenin kanama riski oluşturması yaklaşık olarak INR 1.6'nın üzerine çıkmaya başladığında beklenir ve daha yüksek INR değerlerinde taze donmuş plazma sonrası daha belirgin INR düşüşü gözlenir.

TDP kullanımını için kabul edilmiş endikasyonlar şu şekildedir;

1. Kanama veya Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromu'nda (DIC) çoklu faktör eksikliği olması,
2. Tek kalıtsal pıhtılaşma faktör eksikliğinde izole faktör konsantresi bulunamaması,
3. TTP tanılı hastalarda plazmaferez bileşeni olarak,
4. Varfarin kullanan hastalarda ciddi kanama durumunda,
5. Major travma ve masif kanamada dilüsyonel koagülopatiyi önlemek için (1.1.1 oranında ES, TDP ve TS önerilir)
6. Girişimsel işlemler öncesi koagülasyon testleri bozuk hastalarda [3].

TDP verirken ABO uyum testleri yapılmalıdır. Çoğu lökosit ölü olduğu için filtreye ve ışınlamaya gerek yoktur. $36-38\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 10-15 dakika bekletilir ve eridikten sonra dört saat içinde hastaya verilmelidir.

2.5. Kriyopresipitat

Taze donmuş plazmanın eritilerek yüksek devir de santrifüj edilip -18 °C’de tekrar dondurularak elde edilir. 3 ay bu şekilde saklanabilir. Diğer yan etkilere ek olarak enfeksiyon riski de yüksektir. Fibrinojen, fibronektin, Faktör VIII, Faktör XIII ve von Willebrand Faktör içerir. Eritildikten sonra 4 saat içinde hastaya verilmelidir. ABO uyum testleri yapılmalıdır [2, 3].

Kriyopresipitat kullanım endikasyonları şu şekildedir;

1. Von Willebrand hastalarında kanama durumunda desmopressin ya da vWF içeren Faktör VIII konsantresi bulunamadığında,
2. Hemofili A hastalarında Faktör VIII konsantresi bulunamadığında,
3. Akkiz hipofibrinojenemi ya da fibrinojen düzeyi 100 mg/dL altına indiği durumlarda kanama riski ya da kanama varlığında,
4. Fibrinin yapıştırıcı etkisi nedeniyle, cerrahi adezyonlarda [3].

Her 1 ünite kriyopresipitat fibrinojen seviyesini 5-10 mg/dL yükseltmesi beklenir ve hedef fibrinojen düzeyi 100 mg/dL dir [4].

3. Özel Gruplarda Transfüzyon

3.1. Kardiyovasküler Hastalığı Bulunanlarda Eritrosit Transfüzyonu

Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda yapılan birçok çalışma göstermiştir ki restriktif transfüzyon stratejisi ile liberal transfüzyon stratejisi arasında ölüm, miyokard iskemisi, inme veya yeni böbrek yetmezliği gelişimi açısından istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bununla birlikte ST segment elevasyonlu miyokard iskemisinde aneminin mortaliteyi artırdığı ve ES transfüzyonunun ise düşürdüğü gösterilmiştir.

Uluslararası rehberlerde de stabil anginası olan hastalar için restriktif transfüzyon stratejisi (hedef hemoglobin: 7 gr/dL) önerilirken, akut koroner sendromu olanlarda liberal transfüzyon stratejisinin (hedef hemoglobin: 9 gr/dL) benimsenmesi önerilmiştir [3]. Özellikle ileri yaş hastalarda replasman yapılırken dikkatli olunması gerekir [5]

3.2. Septik Hastalarda Eritrosit Transfüzyonu

Sepsis, doku hipoksisi ile giden klinik bir durum olması nedeniyle aneminin etkileri daha önemli hale gelmektedir. Çalışmalarda sepsisin erken ve geç dönemlerinde farklı stratejiler benimsenmesi gerektiği ortaya çıkmıştır. “Sepsiste Sağkalm” kılavuzunda akut kanama, miyokard iskemisi ve ciddi hipoksemi yoksa hedef hemoglobin düzeyi 7 gr/dL olarak önerilmektedir [6]. Covid-19,

pankreatit, yanıklar ve daha bir çok durum oluşturduğu sitokin fırtınası ile veya demir metabolizması üzerinden bu durumu derinleştirebilir [7-10]

Sepsis ile ilgili uluslararası bir rehberde ise erken resusitasyon evresinde, doku hipoksisi de varsa hedef hemoglobin düzeyi 9-10 gr/dL olarak önerilirken, tedaviye rağmen laktat yüksekliğinin sebat ettiği ilerleyen evrelerde bu düzeyin 7-9 gr/dL olarak tutulabileceği belirtilmektedir [3].

3.3. Travma ve Hemorajik Şokta Transfüzyon

Travma ve hemorajisi olan hastalarda transfüzyon kararı değerlendirilirken hastanın klinik semptomları, kan kaybının oranı ve kapsamı, hastanın kardiyak fonksiyonları ve muhtemel operasyon gerekliliği ile birlikte değerlendirme yapılmalıdır. Bu hastalarda transfüzyonun nihai hedefi hem intravasküler volümün hem de oksijen taşıma kapasitesinin restore edilmesidir [11].

Kan bileşenlerinin avantajları ile birlikte resusitasyonda tam kan kullanımı giderek azalmaktadır. Tam kanda pıhtılaşma faktörleri düşük, potasyum, amonyak ve hidrojen seviyeleri ise düşüktür.

Zamanında verilen eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, hemorajik şok hastalarının resusitasyonunun en önemli komponentidir. Kan kaybı %25-30'dan fazla olduğunda genellikle kristaloidlere ek olarak ES transfüzyonu yapılması gerekir [12].

Taze donmuş plazma, içeriğindeki pıhtılaşma faktörleri nedeniyle travma resusitasyonunda kullanılır. Masif kanaması olan hastalarda verilen her 4-5 ünite ES için 1 ünite TDP verilmesi önerilir [13]. Ancak travma hastalarında sadece volüm replasmanı için kullanılması önerilmez [11].

4. Transfüzyon Komplikasyonları

Her kan transfüzyonunda reaksiyon gelişme riski vardır. Alıcının immün sistemi, donörün kan hücreleri ya da kanın diğer öğelerine karşı reaksiyon başlatınca ya da hazırlama ve uygulama sırasında yapılan hatalar nedeniyle görülür. Tüm transfüzyon reaksiyonlarında genel yaklaşım, transfüzyonun durdurulması, kardiyak, renal ve solunumsal açıdan destek ve semptomatik tedavi verilmesidir [2, 3].

4.1. Febril Non-Hemolitik Reaksiyon

Transfüzyonların yaklaşık %1'inde görülür. Genellikle ilk 1 saat içinde gelişir. Donör antijenlerine karşı alıcının verdiği tepki ile birlikte proinflatuar sitokinler, bu reaksiyonun gelişmesinin temel nedenidir. Vücut ısısında en az 1 derecelik artışla birlikte üşüme, titreme, baş ağrısı, bulantı ve kusma görülür. Hemen transfüzyon durdurulmalıdır. Dışlama tanısı olması nedeniyle hemen

enfeksiyon ve hemoliz açısından değerlendirilmelidir. Filtrelenmiş ürünlerde bu reaksiyonun gelişme riski daha düşüktür [3].

4.2. Akut Hemolitik Reaksiyon

Antikor ilişkili (immün) ve antikor ilişkili olmayan (non-immün) olarak gelişebilmektedir. Gelişmesindeki en sık etken, ABO uyumsuzluğu veya diğer eritrosit antikorlarına karşı gelişen uyumsuzluktur. Bu durum intravasküler ve ekstrasvasküler hemoliz ile ateş (en sık semptom), hipotansiyon ve nefes darlığı görülebilir. Hemoglobüri nedeniyle idrar rengi koyulaşmıştır. DIC gelişmesi halinde yaygın sızıntı şeklinde kanamalar görülebilir [3].

Transfüzyon durdurulduktan sonra hastaların kardiyak, renal ve solunumsal açıdan yakın takibi ve destek tedavileri gerekir. İntravenöz hidrasyon önemlidir. Spesifik bir tedavisi yoktur. Önlenmesinde en önemli faktör transfüzyon öncesi önlemlerin doğru ve tam uygulanması, kan alınırken ve verilirken kimlik doğrulaması ile etiket kontrolünün mutlaka yapılmasıdır [3].

4.3. Alerjik ve Anafilaktik Reaksiyon

Sıklıkla transfüzyonun ilk 4 saati içinde gelişir ve ilk bulguları genellikle kızarıklık, kaşıntı ve ürtikeryal döküntüdür. Anafilaksi durumunda ise ciddi bronkospasm, solunum yetmezliği ve hipotansiyon görülür. Hafif reaksiyonda antihistaminik tedavi ile daha düşük bir hızda transfüzyon devam ettirilebilir, ama bulgular devam ederse ya da şiddetli ise transfüzyon durdurulmalıdır.

Anafilaksi durumunda ise hemen transfüzyon durdurularak intramuskuler adrenalin uygulanmalıdır. Adrenalin tekrarlanabileceği gibi ağır olgularda bronkodilatör tedavi, intravenöz steroid ya da intravenöz antihistaminik de verilebilir.

Hafif olgularda premedikasyon önerilmezken, ciddi anafilaksi öyküsü olan hastalarda anti-histaminik ile premedikasyon yapılabilir. Yıkanmış kan ürünü kullanımının riski azalttığı bilinmektedir [3].

4.4. Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI)

Transfüzyondan sonraki 6 saat içinde gelişen, non-kardiyojenik akciğer ödemi tablosudur. Bu tablo için başka risk faktörü olmayan hastalarda görülür. Anti nötrofil sitoplazmik antikorlar ve anti-HLA antikorların tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Salgılanan proteolitik enzimler daha fazla doku hasarına neden olur. Multipar kadın donörlerden alınan yüksek plazma içeren kan ürünleri TRALI gelişimi ile ilişkilidir [3, 4]. Oksijen desteği ve mekanik ventilatör desteği gerekebilmektedir [3].

4.5. Transfüzyon İlişkili Dolaşımsal Yük/Sıvı Yüklenmesi (TACO)

Genellikle gözden kaçırılan, transfüzyon sonrası ilk 6 saatte görülen bir reaksiyondur. 3 bileşeni vardır;

1. Yeni başlayan solunum sıkıntısı,
2. Beyin Natriüretik Peptit (BNP) düzeyinde artış,
3. Sol kalp yetmezliği, pozitif sıvı dengesi ya da pulmoner ödem [3].

Kardiyopulmoner, renal yetmezliği, kronik anemisi olanlarda, infant ve yaşlılarda gelişme riski yüksektir Taşikardi, öksürük, dispne ve hipertansiyon yanı sıra santral venöz basıncının ve pulmoner kapiller kama basıncının da arttığı görülebilir. Toraks görüntülemesinde kardiyomegali ve pulmoner ödem bulguları görülür. Tedavide volüm fazlalığını azaltmak için diüretik tedavi verilmesi önerilir [4].

4.6. Transfüzyon İlişkili Graft Versus Host Hastalığı

Nadir görülen ancak mortalitesi yüksek bir reaksiyondur. Donör lenfositlerinin alıcı doku ve organlarına saldırması sonucu görülür. Vakaların %90'ı mortal seyredir. Edinsel ve doğumsal immünitesi baskılanmış kişilerde ortaya çıkar. Transfüzyondan 5-10 gün sonra ortaya çıkan eritematöz döküntü, ateş, karın ağrısı, ishal, pansitopeni ve karaciğer transaminazlarında yükselme bu tanıyı düşündürmelidir [3, 4]. Gelişen hastalara sadece destek tedavisi verilebilmektedir. Önlemede en etkili yöntem kan ürününün ışınlanmasıdır [3, 4].

5. Sonuç ve Öneriler

Kan ve kan ürünleri, acil servis pratiğinde hayat kurtarıcı girişimlerin temel taşlarından biridir. Birçok acil ve yüksek mortalite riski taşıyan durumlarda doğru zamanda ve doğru bileşenle yapılan transfüzyon, hastanın prognozunu belirgin şekilde etkileyebilmektedir. Bununla birlikte transfüzyon, basit bir sıvı replasmanı değil; immünolojik ve fizyolojik sonuçları olan ciddi bir tıbbi girişimdir. Bu nedenle her uygulama dikkatli bir klinik değerlendirme sürecinin ardından gerçekleştirilmelidir.

Güncel literatür, çoğu klinik senaryoda restriktif transfüzyon stratejisinin güvenli olduğunu göstermektedir. Ancak akut koroner sendrom, aktif kanama, doku hipoksisi veya masif hemoraji gibi özel durumlarda daha liberal yaklaşımlar gerekebilir. Bu nedenle karar süreci yalnızca hemoglobin veya trombosit düzeyine indirgenmemeli; hastanın klinik durumu, vital parametreleri ve eşlik eden komorbiditeleri bütüncül olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, kan ürünleri acil tıpta vazgeçilmez olmakla birlikte “gerektiği kadar ve gerektiği Şekilde” kullanılmalıdır. Gereksiz transfzyonlardan kaçınmak, komplikasyonları azaltmak ve kan kaynaklarını etkin kullanmak modern acil tıp pratiğinin önemli sorumlulukları arasındadır. Bu nedenle acil hekimlerinin güncel kılavuzları takip etmesi, masif transfüzyon protokollerini etkin uygulaması ve transfüzyon komplikasyonlarına karşı yüksek klinik farkındalık geliştirmesi önerilir.

Kaynakça

- 1.Ördekçi, S., *Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu*. Bakırköy Tıp Dergisi, 2006. 2: p. 113-122.
- 2.ÇAVUŞOĞLU, H., N.B. GÜNEŞ, and H. PARS, *Kan ürünleri ve güvenli kan transfüzyonu*. Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences, 2015. 7(1): p. 49-57.
- 3.Köroğlu, E.Y. and N.D. Altıntaş, *Kritik hastada transfüzyon ilkeleri ve transfüzyon reaksiyonları*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2018. 71(2): p. 96-104.
- 4.Sharma, S., P. Sharma, and L.N. Tyler, *Transfusion of blood and blood products: indications and complications*. American family physician, 2011. 83(6): p. 719-724.
5. Kapçı, Mücahit, et al. "Investigation of factors affecting cost of geriatric patients admitted to the emergency department." (2013): 134-138.
- 6.Evans, L., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021*. Critical care medicine, 2021. 49(11): p. e1063-e1143.
7. Taneri, Petek Eylül, et al. "Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis: PE Taneri et al." *European journal of epidemiology* 35.8 (2020): 763-773.
8. Çaprak, Rukiye, et al. "Frontal QRS-T angle as an early predictor of mortality in Sepsis." *The American Journal of Emergency Medicine* 96 (2025): 230-236.
9. Oğuzlar, Furkan Çağrı, et al. "Frontal QRS-T angle and inflammatory indices as predictors of pancreatic necrosis in acute pancreatitis: A retrospective cohort study." *Medicine* 104.44 (2025): e45692.
10. Betar, Noah, et al. "Iron status in patients with burn anaemia." *Burns* 49.3 (2023): 701-706.
- 11.Kaur, P., et al., *Transfusion protocol in trauma*. Journal of emergencies, trauma, and shock, 2011. 4(1): p. 103-108.
12. Armağan, Hamit Hakan, et al. "Bir Üniversite Acil Servisine Başvuran Araç İçeri Trafik Kazalarının Geriye Dönük İncelenmesi (A Retrospective Study On Cases Of)." *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 5.3 (2013): 145-152.
13. Hatip, Fatma Gür, et al. "Fast platelet recovery is associated with remission in primary immune thrombocytopenia." *The European Research Journal* (2023): 1-7.



BÖLÜM 36

Acil Servislerde Enflamatuvar Belirteçlerin Kullanımı

Ayşenur Özsoy¹ & Önder Tomruk²

Giriş

Acil servisler, akut başlangıçlı şikayetler ile başvuran hastaların önceliklendirilerek sistematik biçimde değerlendirilmesini, doğru tanıya ulaşılmasını ve gerekli tedavi prosedürlerinin başlatılmasını amaçlayan sağlık hizmet birimleridir. Birçok acil hekimi çoğu zaman sınırlı süre zarfında ve kısıtlı klinik öykü çerçevesinde karar vermek zorunda kalmaktadır. Bu kapsamda enflamatuvar belirteçler, klinisyenin hasta değerlendirme sürecini destekleyen biyokimyasal parametreler olarak hastanın klinik durumuna ilişkin erken ve nesnel veriler sunmaktadır.

Acil servislerde sık kullanılan C-reaktif protein (CRP), beyaz kan hücre sayısı (WBC), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), prokalsitonin (PCT) ve serum amiloid A (SAA) gibi enflamatuvar belirteçler sistemik enflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde hekime önemli katkılar sağlamaktadır. Bu parametreler, olası proinflatuvar risk faktörleri ile karşılaşan bireylerde hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında öngörü sunabilen objektif biyokimyasal göstergelerdir.

Akut Faz Yanıtı

Enfeksiyon, inflamasyon, travma, otoimmün hastalıklar ve neoplaziler gibi birçok çeşitli durumda ortaya çıkan metabolik strese yanıt olarak akut faz proteinlerinin plazma düzeylerinde değişiklikler oluşmaktadır[1]. Akut faz yanıtı sitokin aracılı olarak düzenlenmektedir. Dolayısıyla akut faz reaktanlarının düzeyi; inflamasyonun varlığı, şiddeti ve prognozunun belirlenmesinde klinik açıdan değerli bilgiler sağlamaktadır.

Akut faz yanıtının gelişiminde interlökin-6 (IL-6) başlıca düzenleyici sitokinlerden biridir. Buna ek olarak interlökin-1 beta (IL-1 β), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interferon-gama (IFN- γ) inflamatuvar sürecin sürdürülmesinde rol oynamaktadır. Bu sitokinlerin sentezi ile plazma düzeyi baskılanan reaktanlar negatif akut faz reaktanı olarak adlandırılırken; plazma

¹ Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı
ORCID ID:0009-0007-2286-5223

² Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı
ORCID ID: 0000-0003-2997-1938

düzeıı artış gösteren reaktanlar pozitif akut faz reaktanı olarak adlandırılmaktadır[2].

Günlük pratikte sık kullanılan CRP ve ESR'nin yanı sıra fibrinojen, haptoglobın, ferritin, hepsidin ve prokalsitonin gibi biyobelirteçler pozitif akut faz reaktanları arasında yer alırken; albümin, transferrin ve transtiretin ise negatif akut faz yanıtının göstergeleri olarak kullanılmaktadır[3].

C-Reaktif Protein(CRP)

CRP, başta IL-6 olmak üzere proinflatuar sitokinlerin uyarımı sonucunda hepatositlerde sentezi artan başlıca akut faz proteinlerinden biridir. Ağırlıklı olarak antiinflatuar özellikler göstermesine karşın, proinflatuar mekanizmalara da katkıda bulunabildiği bildirilmektedir[4].

CRP, fosfokolin molekülüne bağlanabilirliği sayesinde mikroorganizmaların fosfolipit içeren bileşenlerinin immün sistem tarafından tanınmasını kolaylaştırmaktadır. Bunun yanı sıra Fc reseptörleri üzerinden fagositik hücrelerle etkileşime girerek opsonizasyonu desteklemekte ve kompleman sisteminin aktivasyonuna katkı sağlıyarak patojen eliminasyonuna katkı sağlamaktadır[5].

CRP'nin fonksiyonel analizi, bu molekülün sadece enfeksiyon varlığını işaret eden pasif bir gösterge olmadığını; aksine kompleman aktivasyonu ve opsonizasyon süreçleri aracılığıyla bakteriyel patojenlerle doğrudan mücadele eden savunma mekanizmalarının temel bir bileşeni olduğunu göstermektedir[6].

Aynı zamanda CRP, aterosklerotik vasküler hastalık gelişim sürecinde endotelial NO üretimini baskılayarak proinflatuar bir rol oynamaktadır. NO düzeyinin baskılanması sonucu oluşan vazokonstriksiyon ve artan lökosit miktarı, CRP'nin vasküler hasar üzerinde de etkisinin olduğunu göstermektedir[7].

Klinik pratikte CRP değerleri, kurumlar arası raporlama farklılıklarına bağlı olarak mg/dL veya mg/L birimleri üzerinden değişken şekillerde karşımıza çıkmaktadır. Sağlıklı bireylerde 'güvenli' CRP eşik değerı üzerinde tam bir uzlaşı bulunmamakla birlikte, referans aralıkların yaş ve cinsiyet değişkenlerine göre bireyselleştirilmesi önerilmektedir. Literatürde kabul gören bir yaklaşıma göre, CRP üst sınırı (mg/dL); erkek olgularda Yaş/50, kadın olgularda ise Yaş/50 + 0,6 denklemiyle hesaplanmaktadır[8].

Literatürde CRP'nin çift yönlü tanısal değer taşıdığı bildirilmektedir. Yüksek CRP düzeyleri genellikle aktif enfeksiyon varlığını desteklerken, bazal düzeyin hafif üzerindeki artışların vasküler risk ile ilişkili kronik ve düşük dereceli inflammatuar süreçleri yansıtabileceği ifade edilmektedir. Genel kanıda 10

mg/dL'nin üzerindeki değerler enfeksiyon ile ilişkilendirilirken; 3-10 mg/dL aralığındaki değerler inflamatuvar süreçlerin göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır[9].

Özetle klinisyen; CRP değerindeki her yüksekliği enfeksiyon lehine değerlendirmeden önce hastanın ek komorbiditelerini ve olası travmatik durumları göz önünde bulundurmalıdır.

Beyaz Kan Hücre Sayısı(WBC)

WBC, kemik iliği hematopoetik kök hücrelerinden kaynaklanırlar ve lökositler olarak da adlandırılabilirler. WBC; nötrofil, bazofil, eozinofil, monosit ve lenfosit şeklinde alt grupları içerir. Kabaca nötrofiller fagositoz, eozinofil ve bazofiller alerjen durumlar ve paraziter enfeksiyonlar, lenfositler T ve B hücreleri olarak kazanılmış bağışıklık ve monositler makrofajlara dönüşerek fagositoza katkıları ile bilinirler[10].

Lökopeni (azalmış lökosit sayısı) genellikle mutlak nötrofil sayısındaki düşüşle ilişkilidir. Lökopeni ile karşımıza çıkan durumlar: enfeksiyonlar, kemik iliği baskılanması, otoimmün süreçler şeklindedir. Klinisyen nötropeni varlığında olası kemik iliği supresyonuna karşın bireyi enfektif durumlardan koruyucu önlemler almalıdır.

Lökositoz (artmış lökosit sayısı) tablosu ile başta akut enfeksiyöz durumlar olmak üzere lösemi, lenfoma gibi çeşitli malign süreçler varlığında karşılaşılabilmektedir.

Lökosit sayısındaki değişikliklerin etiyojisini ortaya koymak amacıyla; hastanın klinik bulguları ile eş zamanlı olarak periferik yayma yapılması tanıda kritik öneme sahiptir.

Acil serviste klinisyenin sık karşılaştığı tablolardan biri olan septik şok, lökositozdan lökopeniye kadar geniş bir çeşitlilik ile karşımıza çıkabilmektedir. Literatürde, belirgin bakteriyemisi olup normal WBC sayımları ile karşılaştığımız vakalar mevcuttur. Dolayısıyla, lökosit düzeylerindeki belirgin artışların pozitif prediktif değeri tanısal açıdan anlamlı olsa da; normal WBC değerleri, sistemik bir enfeksiyonu dışlamak amacıyla güvenilir bir kriter olarak kabul edilmemelidir.

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)

Acut enfeksiyon varlığı, travma, diyabetik ketoasidoz, septik şok da dahil olmak üzere şok tipleri gibi altta yatan fizyolojik strese bağlı durumlarda genellikle nötrofil düzeyi artarken; lenfosit düzeyi düşer, sonuç olarak NLR değerinde artış gözlenir.

NLR değerinin <3 olması klinisyeni septik Őok tanısından uzaklaştırırken; adrenal yetmezlik gibi kortizol üretimini yapılamadığı durumlarda NLR değerinin dūřüklüęü klinisyen için yanıltıcı olabilmektedir.

NLR değerinin >10 olması altta yatan fizyolojik stres varlığını göstermektedir fakat kesin tanı koymada yeterli olmayacaktır. Bu noktada hastanın klinik bulguları, anamnez ve muayene verilerinin ortak korelasyonu ile birlikte değerlendirilen NLR düzeyi tanı sürecinde faydalı olacaktır[11, 12].

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Eritrositlerin dikey bir sütun boyunca bir saatteki çökme miktarının ölçümüdür. Sonuçları mm/saat birimiyle ifade edilmektedir.

Eritrositlerin çökme düzeyi eritrosit boyutu, miktarı, Şekli gibi faktörlerden etkilenebilirken; aynı zamanda plazmada bulunan diğer proteinlerin miktarındaki değişiklikler ESH değerinde yanlış sonuçlar elde edilmesine neden olabilmektedir[13].

ESH'yi arttıran nedenler;

1. Enfeksiyon
2. Neoplaziler
3. Travma
4. Şok
5. Yaş
6. Kadın cinsiyet
7. Anemi (özellikle makrositer anemiler)
8. Son dönem böbrek hastalığı
9. Nefrotik sendrom

ESH'yi azaltan nedenler;

1. Eritrosit anormallikleri (özellikle mikrositoz ve polisitemi durumları)
2. Kalp yetmezliği
3. Fibrinojen düzeyinin dūřüklüęü

Dolayısıyla ESH düzeyini etkileyen çeşitli klinik durumlar mevcuttur. Klinisyen ESH değerini değerlendirirken bireyin altta yatan hastalıklarını, yaşını, cinsiyetini ve mevcut klinik durumunu göz önünde bulundurmalıdır. Bahsedilen durumlar değerlendirilmeden sadece ESH değerine bakılarak verilen kararlar klinisyeni yanlış negatif veya pozitif sonuçlara yönlendirebilmektedir[14].

Prokalsitonin (PCT)

Bakteriyel enfeksiyonlarda gözlenen sitokin fırtınası (özellikle IL-6 ve TNF- α), tiroidin parafoliküler hücrelerinden PCT salınımını güçlü bir Şekilde uyarır.

Buna karşın, viral kaynaklı enfeksiyonlarda yükselen IFN- γ 'nın PCT sentezi üzerindeki supresif etkisi, bu parametrenin viral ve bakteriyel etiyolojiyi ayırt etme gücünü arttırmaktadır. Sonuç olarak PCT, bakteriyel enfeksiyon varlığı açısından güçlü bir kanıt niteliği taşır[15, 16].

Bazı klinik durumlarda prokalsitonin için randomize kontrollü çalışmalarla tanımlanmış eşik değerler bulunmakla birlikte, yalnızca gözlemsel verilerle desteklenen enfeksiyonlarda PCT'nin klinik kullanımının etkinliği ve güvenilirliği netlik kazanmamıştır. Dolayısıyla her enfektif durum için tanımlanmış bir prokalsitonin eşik değeri olmasa da genellikle bakteriyel durumlara özgü bir kanıt sunması ve antibiyotik kullanımına erken başlanması açısından değerli bir klinik test olarak karşımıza çıkmaktadır.

Prokalsitonin öncülüğünde antibiyotik yönetimi; ilaç yan etkilerini ve çoklu direnç gelişimini minimize etmeyi hedefleyen bir stratejidir. Geniş kapsamlı meta-analizler ve randomize kontrollü çalışmalar, PCT ölçümlerinin klinik algoritmalarla entegre edilmesinin, antibiyotiklerin solunum yolu enfeksiyonlarında gereksiz kullanımını engellemekte ve sepsis gibi ağır tablolarda ise hasta güvenliğini tehlikeye atmadan tedavi süresini kısaltmakta fayda sağlamaktadır. Dolayısıyla antibiyotiklerin gereksiz kullanımının önüne geçilebilmektedir[17, 18].

Serum Amiloid A (SAA)

SAA, fizyolojik koşullarda lipid metabolizmasına katılır ve özellikle yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile etkileşim gösterir. Akut faz yanıtı geliştiğinde karaciğerde sentezi belirgin biçimde artmakta; bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, travma, maligniteler ve otoimmün inflamatuvar süreçler sırasında salınan başlıca proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- α) etkisiyle üretimi uyarılmaktadır.

SAA'nın yanıt kinetiği oldukça dinamiktir; inflamatuvar uyarıyı izleyen ilk 24 saat içinde plazma düzeyleri bazal değerlerin yüzlerce kat üzerine çıkabilmekte, bu yüksek seyir genellikle 48–72 saat devam etmekte ve tetikleyici faktörün ortadan kalkmasını takiben birkaç gün içinde yeniden fizyolojik sınırlara gerilemektedir[19, 20].

Akut faz yanıtının ötesinde, SAA düzeylerinin kalıcı olarak yüksek seyretmesi klinik açıdan önem taşımaktadır. Amiloidoz, aterosklerotik süreçler, kardiyovasküler olay riski ve aktif romatolojik hastalık progresyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir[21, 22].

Sonuç

Sonuç olarak, acil servis ortamında multidisipliner bakış açısıyla çalışan klinisyenler için hastanın hızlı ve doğru biçimde değerlendirilmesi ile bireyselleştirilmiş tedavinin gecikmeden başlatılması kritik önem taşımaktadır. Bu süreçte WBC, CRP, PCT, SAA ve ESH gibi inflamatuar biyobelirteçler, özellikle tanısal belirsizliğin yüksek olduğu durumlarda klinik karar vermeyi destekleyen nesnel göstergeler olarak öne çıkmaktadır. Acil serviste rutin tetkiklerden türetilen kompozit inflamasyon indekslerinin (SII, SIRI, AISI) ve CRP'nin, akut pankreatitte pankreatik nekroz gibi ağır komplikasyonların erken öngörüsünde anlamlı bulunabildiği; bu tür parametrelerin özellikle ileri görüntülemeye erişimin sınırlı olduğu ortamlarda risk sınıflamasına katkı sağlayabileceği bildirilmiştir[23]. Tek başlarına kesin tanı koydurucu özellik taşımamakla birlikte, ayrıntılı anamnez, fizik muayene bulguları ve klinik verilerle birlikte değerlendirildiklerinde tanısal doğruluğu anlamlı ölçüde arttırmaktadırlar. Ayrıca bu parametrelerin seri izlenmesi, yalnızca başlangıç değerlendirmesinde değil, hastalık seyrinin takibi ve rasyonel antibiyotik kullanımının yönlendirilmesinde de önemli katkı sağlamaktadır. Bu nedenle söz konusu biyobelirteçlerin acil tıp pratiğine etkin biçimde entegre edilmesi, tedavi başarısını destekleyen ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltarak direnç gelişimini önlemeye yardımcı olan temel bir yaklaşım olarak kabul edilmelidir.

Kaynaklar

1. Antonelli M, Kushner I (2017). *It's time to redefine inflammation*. *Faseb j.* 31(5):1787–91.
2. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H (1987). *Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 84(20):7251–5.
3. Gabay C, Kushner I (1999). *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. *N Engl J Med.* 340(6): p. 448–54.
4. Black S, Kushner I, Samols D (2004). *C-reactive Protein*. *J Biol Chem.* 279(47): p. 48487–90.
5. Marnell L, Mold C, Du Clos T.W. (2005). *C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation*. *Clin Immunol.* 117(2): p. 104–11.
6. Sproston N.R., Ashworth J.J. (2018). *Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection*. *Front Immunol.* 9: p. 754.
7. Eisenhardt S.U., Bannasch H, Thiele J.R., et al. (2009). *C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties*. *Cell Cycle.* 8(23): p. 3885–92.
8. Wener M.H., Daum P.R., McQuillan M.C. (2000). *The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration*. *J Rheumatol.* 27(10): p. 2351–9.
9. Vanderschueren S, Deeren D (2006). *Extremely elevated C-reactive protein*. *Eur J Intern Med.* 17(6): p. 430–3.
10. Farkas J.D. (2020). *The complete blood count to diagnose septic shock*. *J Thorac Dis.* 12(Suppl 1): p. S16–s21.
11. Martins E.C., Viegas K, Fioravanti G, et al. (2019). *Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: a case-control study*. *Rev Bras Ter Intensiva.* 31(1): p. 64–70.
12. Ljungström L, Jacobsson G, Pernsting A.K., et al. (2017). *Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis*. *PLoS One.* 12(7): p. e0181704.
13. Sox H.C., Liang Jr., Liang M.H. (1986) *The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use*. *Ann Intern Med.* 104(4): p. 515–23.
14. Fincher R.M., Page M.I. (1986). *Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate*. *Arch Intern Med.* 146(8): p. 1581–3.

- 15.Schuetz P, Albrich W, Mueller B (2011). *Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future*. BMC Med. 9: p. 107.
- 16.Becerren N.G., Armağan H.H., Oğuzlar F.Ç., et al. (2023). Can mean platelet volume be a prognosis predictor in viral infections: An example of Covid-19. Heliyon. 9: p. e21983.
- 17.Samuel M.S., Latha R, Kavitha K, et al. (2022). *A study on biomarkers of sepsis and potential role of procalcitonin and ferritin marker in diagnosis, prognosis and treatment*. J Family Med Prim Care. 11(6): p. 2608–2612.
- 18.Schuetz, P, Albrich W, Christ-Crain M, et al. (2010). *Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy*. Expert Rev Anti Infect Ther. 8(5): p. 575–87.
- 19.Malle E, Steinmetz A, Raynes J.G. (1993). *Serum amyloid A (SAA): an acute phase protein and apolipoprotein*. Atherosclerosis. 102(2): p. 131–46.
- 20.Lindhorst E, Young D, Bagshaw W, et al. (1997). *Acute inflammation, acute phase serum amyloid A and cholesterol metabolism in the mouse*. Biochim Biophys Acta. 1339(1): p. 143–54.
- 21.Urieli-Shoval S, Linke R.P., Matzner Y (2000). *Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states*. Curr Opin Hematol. 7(1): p. 64–9.
- 22.Zhang Y, Zhang J, Sheng H, et al. (2019). *Acute phase reactant serum amyloid A in inflammation and other diseases*. Adv Clin Chem. 90: p. 25–80.
- 23.Oğuzlar F.Ç.,Cesur E, Armağan H.H., Yalçın İ.G., Hatip A.Y., Göksu E.C. (2025). Frontal QRS-T angle and inflammatory indices as predictors of pancreatic necrosis in acute pancreatitis: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 104(44): p. e45692.



BÖLÜM 37

Obstrüksiyon Olmayan Koroner Arterlerde İskemi (INOCA)

Alperen Koçak¹ & Önder Tomruk²

1. Giriş ve Epidemiyoloji

İskemik kalp hastalığı medikal tedavi yöntemleri ve koruyucu hekimliğin gelişmesine rağmen sağlık kaynakları kullanımı içinden hala büyük bir pay almaktadır. İskemik kalp hastalığının en yaygın semptomu olan anjina pektoris, dünya genelinde yaklaşık 112 milyon bireyi etkilemektedir(1). Genel kanı iskemik kalp hastalığı epikardiyal koroner arterlerdeki obstrüktif darlıklarla ilişkilendirilmiştir. Ancak günümüzde, anjina pektoris şikayetiyle invaziv anjiyografi yapılan hastaların %70'e kadarında tıkayıcı bir arter hastalığı (çap azalması <%50 veya FFR(kesirli akış rezervi) >0.80) saptanmamasına rağmen provokatif testlerle gösterilebilir iskemiye sahiptirler(2). INOCA tanım olarak herhangi bir obstrüksiyonun gösterilemediği hastalarda non-invaziv ve invaziv tekniklerle tanısı konan obstrüksiyon olmadan fonksiyonel ve yapısal etmenlerle iskemiye sebep olan kardiyovasküler hastalıktır. INOCA semptomları, iskemik kalp hastalıklarında görülen tipik-atipik göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı, yorgunluk, uyku bozukluklarıdır(3). Son zamanlarda yapılan çalışmalar koroner mikrovasküler disfonksiyonun ve epikardiyal vasküler disfonksiyonun obstrüktif koroner arter hastalığına ek olarak iskemik kalp hastalığındaki diğer patofizyolojik mekanizmalar olduğunu vurgulamıştır(3). INOCA kadınlarda erkeklere göre çok sık görülmektedir. Kadınlarda görülme oranı %50-70 arasındayken, erkeklerde %30-50 düzeyindedir(4). Ayrıca, tıkayıcı olmayan hastalığa sahip kadınların, tıkayıcı hastalığı olanlara göre daha genç olduğu saptanmıştır(5). Bu durum açıklanırken menopoz öncesi kadınlarda östrojen seviyelerindeki dalgalanmaların epikardiyal damar ve arteriyol vazomotor hareketleri üzerindeki etkileri öne sürülmüştür(6). Bu hastalar sıklıkla "kardiyak olmayan" ağrı tanısıyla acil serviste ve polikliniklerde yanlış değerlendirilmekte, bu da yetersiz tedaviye ve tekrarlayan anjina ataklarına sebep olmaktadır. Bu ataklar sebebiyle tekrarlayan hastane yatışları, gereksiz koroner anjiyografi, kısa ve uzun vadede olumsuz kardiyovasküler sonuçlara yol açmaktadır. Bu

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0009-0001-7942-9867

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0003-2997-1938

sebeplerden dolayı kardiyak olay riskini değerlendiren HEART, TIMI gibi skorlamalar tekrardan gözden geçirilmelidir.

2. Patofizyolojik Endotipler ve Mekanizmalar

INOCA tek bir hastalık değil, ortak bir klinik sonuç olan iskeminin obstrüksiyon dışında farklı patofizyolojik mekanizmalar grubunu kapsayan birden çok mekanizmayı bir arada içeren bir terimdir. Bu birleştirici terimin altında yatan temel özellik, hastanın göğüs ağrısı ve iskemi bulgularına sahip olmasına rağmen, büyük koroner damarlarında (epikardiyal arterler) darlık saptanmamasıdır. Bu tanım altında iki ana tip öne çıkar bunlar; mikrovasküler anjina ve epikardiyal vazospastik anjinadır. INOCA'da bu iki tip ayrı ayrı görüldüğü gibi birlikte de görülebilir.

2.1. Mikrovasküler Anjina (MVA)

Koroner mikrovasküler disfonksiyonun klinik sonucudur. Koroner mikrovasküler disfonksiyon, koroner mikrosirkülasyonun (arteriyollerin) kalbin oksijen ihtiyacını karşılayacak kadar genişleyememesi veya aşırı daralmasıdır. Mikrovasküler anjinanın yapısal ve fonksiyonel sebepleri vardır(7). Mikrovasküler anjinanın kesin tanısı girişimsel işlemlerle konur; ancak bunun yanında non-invaziv testler de vardır(2).

- **Yapısal Yeniden Şekillenme:** Mikrovasküler yatağın daralması veya kapiller yoğunluğun azalması ile karakterizedir.

- **Fonksiyonel Bozukluk:** Endotel bağımlı veya bağımsız vazomotor bozukluklardır, mikrovasküler düzeyde spazmlara neden olabilir.

- **Tanı Parametreleri:** Kesin MVA tanısı için; anjina semptomları, tıkalı olmayan koroner arterler, objektif iskemi kanıtı ve bozulmuş koroner akım rezervi (CFR <2.0) veya artmış mikrosirkülasyon direnci (IMR \geq 25) bir arada bulunmalıdır(8). Transtorasik doppler, kardiyak PET, kardiyak BT ve kardiyak MR ise non-invaziv testlerdir(8).

2.2. Epikardiyal Vazospastik Anjina (VSA)

Epikardiyal koroner spazmın neden olduğu miyokardiyal iskemi sonucu ortaya çıkan göğüs ağrısını ifade eder; bu spazm, kan ve oksijen tedarikine neden olan damarların ani daralmasıdır(9). Genellikle istirahatte gelen, geçici ST-segment değişiklikleri ile karakterize göğüs ağrısıdır(10). Epikardiyal vazospastik anjina ani kalp ölümü, akut miyokard enfarktüsü ve senkop gibi önemli olumsuz olaylarla ilişkilidir ve bu nedenle mevcut en etkili tedavi seçeneklerinin incelenmesini gerektirir. Ayrıca MVA'nın aksine, vazospastik anjina erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır(11).

3. Risk Faktörleri ve İlişkili Durumlar

Klasik koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörlerinin (hipertansiyon, diyabet) yanı sıra INOCA ile ilişkili yeni faktörler tanımlanmıştır:

- **Klasik KAH risk faktörleri:** Sigara kullanımı, genetik polimorfizm, magnezyum eksikliği, hipertansiyon, diyabet, kadın cinsiyet(8).
- **İnflamasyon:** Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklar koroner mikrovasküler disfonksiyon ile yakından ilişkilidir(12, 13).
- **Psikososyal Stres:** Psikososyal faktörlerin, obstrüktif hastalıklara kıyasla vazomotor bozukluklarda daha belirgin bir rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır.

4. Tanısal Algoritma ve Yönetim

INOCA şüphesi olan hastalarda aşamalı bir yaklaşım önerilmektedir. Bu sayede hastalar daha detaylı değerlendirilerek tanı konulması zor olan INOCA tanısının daha uygulanabilir bir tanı haline gelmesi hedeflenmektedir. Bu basamakları ise şu şekilde belirtebiliriz:

1. **Hasta Değerlendirmesi:** Semptomların analizi ve risk profili oluşturulması.

Hasta değerlendirilmesi sayesinde ileri değerlendirme için seçilecek tetkik ve görüntüleme yöntemlerine karar verilmesi kolaylaşmış olur. Bu sayede kaynakları daha verimli kullanılmasının yanında özellikle Türkiye gibi yoğun bir nüfusa sağlık hizmeti verilen ülkelerde hastanın sağlık hizmetine doğru şekilde erişimi sağlanmış olur.

2. **Non-İnvaziv Testler:** Koroner BT anjiyografi, EKG ve fonksiyonel görüntüleme (kardiyak PET, stres kardiyak MR gibi)(8).

Non-invaziv testlerde esas amaç koroner mikrosirkülasyonun fonksiyonel veya yapısal anormalliğinin sebep olduğu iskemiye girişimsel herhangi bir işlem yapmadan göstermektir. ESC CCS 2024 kılavuzunda anjina açısından değerlendirilen hastalar için önerilen tanı yolunda, ilk basamak testler non-invaziv testlerdir(14).Endotel bağımlı olmayan disfonksiyon non-invaziv olarak değerlendirilebilirken, endotel bağımlı disfonksiyon değerlendirilmesinde invaziv testlere ihtiyaç vardır. Bu yüzden non-invaziv testlerle her zaman tek başına tanı koymada yeterli değildir(2). Acil serviste ileri görüntülemeye erişimin kısıtlı olabildiği koşullarda, rutin EKG'den elde edilen repolarizasyon ölçütleri ile tam kan sayımından türetilen kompozit inflamasyon indekslerinin komplikasyon öngörüsünde kullanılabildiğini gösteren veriler, hızlı risk

sınıflamasının değerini desteklemektedir(15). Benzer şekilde, acil servis pratiğinde rutin tam kan sayımından elde edilen MPV gibi parametrelerin, inflamatuvar belirteçlerle birlikte klinik kötüleşme ve mortalite öngörüsünde yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar, hızlı ve düşük maliyetli risk sınıflamasının önemini desteklemektedir(16).

3. **İnvaziv Fonksiyonel Değerlendirme:** Adenozin testi ile mikrovasküler direncin ölçülmesi ve asetilkolin (ACH) provokasyon testi ile vazoreaktivitenin (spazm eğiliminin) belirlenmesidir(8).

Elde ettiğimiz tüm bilgiler ışığında her zaman non-invaziv testlerin INOCA tanısı koymada tek başına yeterli olmayıp; hasta kliniğiyle INOCA ya da kardiyak hastalık düşünölen fakat non-invaziv testlerde yeterli kanıt olmayan hastalarda invaziv testlere de ihtiyaç duyulmaktadır. İnvaziv testlerde FFR, HMR(hiperemik miyokardiyal hız direnci), IMR, CFR değerlerine bakılmaktadır.

5. INOCA'da Tedavi Yaklaşımı ve Klinik Yönetim

INOCA tedavisi, hastanın invaziv fonksiyonel değerlendirme sonucunda belirlenen spesifik endotipine (MVA veya VSA) göre kişiselleştirilmelidir. INOCA'da yaklaşım multidisipliner olmalıdır. Tedavinin temel amaçları; semptomların kontrol altına alınması, yaşam kalitesinin artırılması ve majör advers kardiyovasküler olayların önlenmesi bu sayede tekrarlayan hastane yatış oranlarında azalmadır.

5.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Risk Faktörü Yönetimi

Tüm INOCA hastaları için tedavinin temel taşıdır ve şunları içerir:

- **Sigara Bırakma:** Özellikle vazospastik anjina (VSA) tetikleyici ana unsurdur(17).
- **Kilo Kontrolü ve Diyet:** Akdeniz tipi diyet ve BMI (Vücut Kitle İndeksi) yönetimi önerilir.
- **Fiziksel Aktivite:** Mikrovasküler fonksiyonu iyileştirdiği göstermiştir(18).
- **Psikososyal Destek:** Anksiyete ve stres yönetimi, vazomotor semptomların sıklığını azaltabilir(18).

5.2. Mikrovasküler Anjina (MVA) İçin Farmakolojik Tedavi

MVA'da odak noktası mikrosirkölasyonun iyileştirilmesi ve endotel fonksiyonunun korunmasıdır:

- **Beta-blokerler:** İlk basamak tedavidir. Özellikle artmış kalp hızı ile tetiklenen efor anjinasında etkilidir(19).
- **ACE İnhibitörleri / ARB'ler:** Renin-anjiotensin sistemini bloke ederek endotel fonksiyonunu düzeltir ve mikrovasküler direnci azaltır(20).
- **Statinler:** Sadece lipid düşürücü etkileri için değil, aynı zamanda pleiotropik (anti-inflamatuar) etkileriyle endotel sağlığını korumak için kullanılır(20).
- **Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB):** Beta-blokerlere yanıt alınamayan veya intolerans gelişen vakalarda eklenir(20).

5.3. Vazospastik Anjina (VSA) İçin Farmakolojik Tedavi

VSA tedavisinde ana hedef düz kas spazmını engellemektir:

- **Kalsiyum Kanal Blokerleri:** Tedavinin altın standardıdır. Hem diltiazem hem de dihidropiridin grubu (amlodipin vb.) ilaçlar kullanılır(21).
- **Nitratlar:** Uzun etkili nitratlar, gece gelen (istirahat) ağrılarını önlemede etkilidir(21).

5.4. Refrakter (Dirençli) Vakalar İçin İleri Tedaviler

Standart tedavilere yanıt vermeyen hastalarda şu seçenekler değerlendirilir:

- **Ranolazin:** Sodyum kanallarını bloke ederek diyastolik gevşemeyi artırır; özellikle MVA'da yararlıdır(22).
- **Nicorandil:** Hem potasyum kanalı açıcı hem de nitrat benzeri etkisiyle mikrovasküler ve epikardiyal dilatasyon sağlar(22).
- **İmipramin:** Antinosiseptif etkisi sayesinde, ağrı eşiği düşük olan "hassas kalp" (sensitive heart) fenotipine sahip hastalarda ağrı algısını azaltmak için kullanılır(22).

6. Prognoz ve Takip

INOCA, uzun vadede kalp yetersizliği (özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu - HFpEF) ve inme riskinde artışla ilişkilidir(23). Bu nedenle:

- Hastalar düzenli kardiyovasküler kontrollerden geçmelidir.
- Semptom takibi için "Anjina Günlüğü" tutulması önerilir.
- Tedaviye yanıt, fonksiyonel kapasitedeki artış ve yaşam kalitesi ölçekleri ile değerlendirilmelidir.
- Hastaların takip ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım sağlanmalıdır.

7. Sonuç

INOCA bugüne kadar tanımlanmış klasik iskemik göğüs ağrısının tanı konulamaması sonucu ortaya çıkan bir terim değil tam aksine invaziv testlerin gelişmesiyle obstrüksiyon olmadan da iskemik kalp hastalığı olduğunu tanımlayan bir terimdir(3). Bu yüzden güncel hasta yaklaşımımızda acil servislerde ve polikliniklerde INOCA açısından ani kardiyak olay riskini değerlendiren skorlamalarla hastaları değerlendirdikten sonra taburculuğu uygun görülen hastalardan iskemik semptomları ve risk faktörleri olan hastaların detaylı kardiyoloji kontrolüne yönlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynakça

- 1.Lallukka T, Milllear A, Pain A(2016) Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 388(10053):1459-544.
- 2.Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al(2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 41(3):407-77.
- 3.Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al(2020). An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *European Heart Journal*. 41(37):3504-20.
- 4.Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al(2012). Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *European heart journal*. 33(6):734-44.
- 5.Sharaf B, Wood T, Shaw L, Johnson BD, Kelsey S, Anderson RD, et al(2013). Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: Findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *American heart journal*. 166(1):134-41.
- 6.Morise AP, Beto R(1997). The specificity of exercise electrocardiography in women grouped by estrogen status. *International journal of cardiology*. 60(1):55-65.
- 7.Mejía-Rentería H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A, et al(2017). Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *The international journal of cardiovascular imaging*. 33(7):1041-59.
- 8.Aldiwani H, Mahdai S, Alhatemi G, Bairey Merz CN(2021). Microvascular Angina: Diagnosis and Management. *Eur Cardiol*. 16:e46.
- 9.Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *European heart journal*. 2017;38(33):2565-8.

10. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N(1959). Angina pectoris I. A variant form of angina pectoris: preliminary report. *The American journal of medicine.* 27(3):375-88.
11. Saito Y, Saito Y, Kato K, Kobayashi Y(2022). Gender differences in factors associated with vasospastic angina. *Int J Cardiol.* 349:7-11.
12. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykhman P, Shaw LJ, Shufelt C, et al(2011). Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 4(1):27-33.
13. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG(2009). Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *European heart journal.* 30(15):1837-43.
14. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al(2024). 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 45(36):3415-537.
15. Oğuzlar F, Cesur E, Armağan HH, Yalçın IG, Hatip AY, Göksu EC(2025). Frontal QRS-T angle and inflammatory indices as predictors of pancreatic necrosis in acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).*104(44):e45692.
16. Beceren NG, Armağan HH, Oğuzlar F, Cesur E, Gürdal O, Tomruk Ö. Can mean platelet volume be a prognosis predictor in viral infections: An example of Covid-19. *Heliyon.* 2023;9(11):e21983.
17. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, Ugolini V, Van den Berg Jr E, Niggemann EH, et al(1986). Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation.* 73(4):662-7.
18. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al(2012). Authors/Task Force Members. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 33(13):1635-701.

19. Bugiardini R, Borghi A, Biagetti L, Puddu P(1989). Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X. *The American journal of cardiology*. 63(5):286-90.
20. Soleymani M, Masoudkabar F, Shabani M, Vasheghani-Farahani A, Behnoush AH, Khalaji A(2022). Updates on Pharmacologic Management of Microvascular Angina. *Cardiovasc Ther*. 2022:6080258.
21. Ralota KK, Layland J(2025). Vasospastic angina: Pathophysiology, diagnosis, and emerging therapeutic approaches. *World J Cardiol*. 2025;17(10):108594.
22. Kronhaus K, Lawson W(2005). 71 enhanced external counterpulsation improves microvascular angina in coronary artery disease patients. *Journal of Investigative Medicine*. 53(2):S399.
23. Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ, Reis SE, Kelsey SF, Sopko G, et al(2006). Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *European heart journal*. 27(12):1408-15.



BÖLÜM 38

Kraniyofasiyal Deformite Yaratan Sendromlar

*Semanur Karakaya Demir¹ & Ahmet Can Haskan² &
Fariz Selimli Salimov³*

Giriş

Kraniyofasiyal sendromlar genel olarak iki ana grupta sınıflandırılır: kraniyosinostoz ile ilişkili sendromlar ve yarıklar (kleftler) ile ilişkili sendromlar. Kraniyosinostoz, bir veya birden fazla kraniyal sütürün normal zamandan önce kaynaşmasıyla ortaya çıkan konjenital bir bozukluktur. Bu tabloyla en sık ilişkilendirilen sendromlar arasında Crouzon, Apert ve Pfeiffer sendromları yer almaktadır. (Wilkie, 1997) Bu hastaların cerrahi tedavisi, multidisipliner bir ekip çalışmasını ve ailenin sürece aktif katılımını gerektirir. Cerrahi planlama yapılırken, kemik yapıların büyüme ve gelişim potansiyelinin dikkate alınması büyük önem taşır. (Lajeunie et al., 2006)

Yarıklarla ilişkili sendromlar arasında Pierre Robin, Treacher Collins ve Stickler sendromları öne çıkmaktadır. Bu hastaların önemli bir kısmında cerrahi rekonstrüksiyon öncesinde acil müdahale gerektiren ciddi hava yolu problemleri bulunmaktadır. Kraniyosinostoz ile ilişkili sendromlarda olduğu gibi bu hasta grubunun yönetiminde de temel yaklaşım; uygun zamanlamaya odaklanan, koordineli ve multidisipliner bir tedavi sürecidir. (Dixon, Marazita, Beaty, & Murray, 2011)

1) Crouzon Sendromu

Apert ve Crouzon sendromları geleneksel olarak birlikte ele alınmıştır; çünkü morfolojik açıdan Crouzon sendromu, el ve ayak anomalilerinin eşlik etmediği Apert sendromu olarak tanımlanabilir. Genetik araştırmalardaki güncel gelişmeler her iki sendromun da 10. kromozomda yer alan FGFR2 genindeki mutasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. (Galvin, Hart, Meyer, Webster, & Donoghue, 1996)

Crouzon sendromu ilk kez 1912 yılında Fransız hekim Octave Crouzon tarafından anne ve kızında gözlenen benzer fenotipik özellikler temel alınarak

¹ Arş. Gör. , Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0009-0009-2207-9964

² Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0000-0002-5575-3785

³ Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 0000-0001-7760-2331

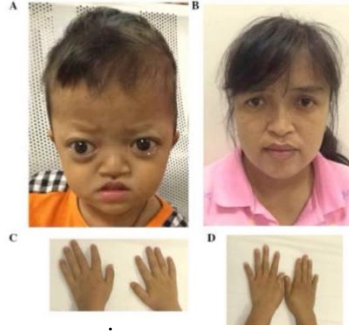
tanımlanmıştır. Otozomal dominant kalıtım gösteren bu sendrom değişken klinik bulgulara rağmen yaklaşık 25.000 canlı doğumda bir görülür. (Schweitzer et al., 2001) Olguların büyük çoğunluğu FGFR2 gen mutasyonlarıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, akantozis nigrikans ile birlikte seyreden bazı olgularda FGFR3 geninin rol oynadığı bildirilmiş olup bu tablo ayrı bir klinik sendrom olarak değerlendirilmektedir. (Kreiborg, 1981)

Ayrıca Crouzon sendromu; metopik, lambdoid, sagittal ve çoklu sütür tutulumlarıyla seyreden diğer kraniosinostoz tipleriyle de ilişkili olabilir. Hastaların yaklaşık %9–26’sında hidrosefali görülebilir. (Collmann, Sörensen, & Krauss, 2005)

Crouzon sendromunun fenotipik özellikleri arasında en belirgin bulgu bikoronal kraniosinostoz olup buna bağlı olarak yüksek ve düz alın (turrisefali), brakisefali, sığ orbitalar ve belirgin gözler (ekzorbitizm), orta yüz hipoplazisi, maloklüzyon ve öne doğru çıkık burun yer alır. Crouzon sendromunda el ve ayaklarda sindaktili yoktur; nadiren vertebral füzyon, dirseklerde ankiloz ve akantozis nigrikans eşlik edebilir. Amerikan Pediatri Akademisi bu fenotipik özellikleri tanı ve ayırıcı tanıda temel olarak önermektedir. (Dias et al., 2020) Bu fenotipik bulgulara ek olarak strabismus, kısa üst dudak ve dental malpozisyon sık görülür. Ayrıca, sığ orbitalar nedeniyle optik sinir atrofi ve papil ödemi gelişebilir. (Lin et al., 2016) (9 Kulak kanallarının dar olması işitme kaybına yol açabilir ve nadiren damak yarığı veya diş anomalileri eşlik edebilir. (Carinci et al., 2005)

Crouzon sendromunda ekstremitte anomalileri tipik olarak bulunmaz; eller ve ayaklar genellikle normaldir, ancak nadir varyantlarda vertebral füzyon veya skolyoz gibi aksiyal iskelet anomalileri bildirilmiştir. (Raposo-Amaral, Oliveira, Denadai, Raposo-Amaral, & Ghizoni, 2021)

Klinik olarak, Crouzon sendromunun tanısı karakteristik kraniofasiyal bulgular, normal ekstremitte gelişimi ve genetik analiz ile konur. Ayırıcı tanıda, ekstremitte anomalileri olan diğer kraniosinostoz sendromları (ör. Apert, Pfeiffer) dışlanmalıdır. (Liu, Nam, Wang, & Hatch, 2013)



ŞEKİL 1 (Lin et al., 2016)

(A) Crouzon sendromunda oküler proptozis ve orta yüz hipoplazisi

(B) Annesi; oğluna benzer bir görünüm sergilemektedir.

(C) Klinik olarak normal eller.

(D) Anneye ait klinik olarak normal eller.

2) Apert Sendromu

Apert sendromu ilk kez 1906 yılında Eugene Apert tarafından tanımlanmış olup kraniyofasiyal anomaliler ile el ve ayak deformiteleriyle karakterizedir. Genetik açıdan sendrom 10. kromozom üzerinde bulunan FGFR2 genindeki mutasyon ile ilişkilidir. (Wilkie et al., 1995) Apert sendromu otozomal dominant kalıtım göstermesine rağmen vakaların büyük çoğunluğu tesadüfi olarak ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ileri baba yaşı ile sendrom gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. (Fearon & Podner, 2013)

Apert sendromunun fenotipik özellikleri arasında en belirgin bulgu osseöz ve/veya yumuşak doku sindaktilisi olup özellikle ikinci, üçüncü ve dördüncü parmakların kısa ve geniş distal falanklarla birlikte birleşmesi görülür. Yapısal beyin anomalileri (ör. corpus callosum agenezisi, megalensefali, ventrikülomegali) ve nörokognitif defisitler sık olup hastaların yarısından fazlasında zeka geriliği görülür. (Dias et al., 2020)

Bu fenotipik bulgulara ek olarak Apert sendromunda orta yüz hipoplazisi, belirgin ekzorbitizm, hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral fissürler, kısa ve geniş burun, bulböz burun ucu, geniş ve dik alın gibi karakteristik kraniyofasiyal deformiteler görülür. (Martelli, Paranaíba, de Miranda, Orsi, & Coletta, 2008)

Apert sendromunda dental anomaliler (ör. diş eksikliği, maloklüzyon, gecikmiş diş sürmesi, süpernumerer dişler), damak yarığı veya bifid uvula, işitme kaybı ve tekrarlayan otitler sık görülür. Göz bulguları arasında proptozis ve strabismus yer alır. Sığ orbitalar nedeniyle optik sinir basısı ve görme kaybı riski artmıştır. (Cohen & Kreiborg, 1996; El-Bassyouni et al., 2025) Ayrıca hava yolu obstrüksiyonu, beslenme güçlüğü ve hiperhidroz izlenebilir. (Hu et al., 2025)



Şekil 2 (Y. Li et al., 2018)

3) Pfeiffer Sendromu

Pfeiffer sendromu, ilk kez 1964 yılında Rudolph Arthur Pfeiffer tarafından tanımlanmıştır. İlk tanımlamada, bikoronal kraniyosinostoz, turribrakisefalik kafa yapısı ve maksiller hipoplazi bulguları olan bir olgu yer almıştır. Daha sonraki yıllarda Cohen, bu sendromu klinik özelliklerine göre ayrıntılı biçimde yeniden sınıflandırmıştır. Genetik açıdan Pfeiffer sendromu, FGFR1 ve FGFR2 genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve eksik penetrans ile değişken ekspresyon gösteren otozomal dominant kalıtım paterni sergiler. (Cohen, 1993; Júnior et al., 2015)

Pfeiffer sendromunda klinik varyasyonlar üç alt tip üzerinden tanımlanır. Tip I (klasik tip), genellikle brakisefali, orta yüz hipoplazisi, geniş ve dışa eğimli başparmak ve ayak başparmağı, parsiyel sindaktili, ve normal nörokognitif gelişim ile karakterizedir. (Júnior et al., 2015) Tip II, daha ağır bir fenotip sunar; belirgin proptozis, dirsek ankilozu, gelişimsel gecikme ve nörolojik komplikasyonlar görülür. (Vogels & Fryns, 2006) Tip III ise Tip II'ye benzer; ciddi proptozis, dirsek ankilozu, ve ağır nörolojik etkilenme ile seyrederek. Ek olarak işitme kaybı, dental anomaliler, beslenme güçlüğü ve hava yolu obstrüksiyonu sık görülür. (Kilcoyne et al., 2021)



Şekil 3 (Wilkie, 1997)

4) Pierre Robin Sendromu

Pierre Robin sendromu baş ve yüz bölgesini etkileyen konjenital bir durumdur ve tipik olarak mikrognatı, glossoptosis ve üst hava yolu obstrüksiyonu üçlüsü ile tanımlanır. Vakaların çoğunda sekonder damak yarığı da eşlik eder ancak tanı için zorunlu değildir. (Insalaco & Scott, 2018; Poets, Wiechers, Koos, Muzaffar, & Gozal, 2022) Bu anatomik değişiklikler yenidoğan döneminde ciddi solunum sıkıntısı ve beslenme güçlüğüne yol açabilir; hava yolu obstrüksiyonu, apne, siyanoz ve uyku apnesi ile kendini gösterebilir. Beslenme problemleri ise yetersiz kilo alımı ve büyüme geriliği ile sonuçlanabilir. (Hsieh & Woo, 2019; Poets et al., 2022)

Pierre Robin sendromu, izole olarak veya başka sendromlarla (ör. Stickler sendromu) birlikte görülebilir. Genetik etiyolojisi heterojendir ve SOX9, SNRPB, COL11A1 gibi genlerde patojenik varyantlar saptanabilir. (Karempelis, Hagen, Morrell, & Roby, 2020; van de Velde et al., 2026) Tanı klinik bulgulara dayanır; hava yolu ve beslenme değerlendirmesi için fizik muayene, polisomnografi ve endoskopik inceleme önerilir. (Hsieh & Woo, 2019) Tedavi hava yolu açıklığının sağlanması, beslenme desteği üzerine odaklanır ve multidisipliner yaklaşımdır. (Gomez, Lopez, & Gutierrez, 2024)



Şekil 4 (Hsieh & Woo, 2019)

5) Stickler Sendromu

Stickler sendromu, genetik bir bağ dokusu hastalığıdır ve en sık otozomal dominant kalıtımla ortaya çıkar. Temel klinik bulgularında; karakteristik yüz görünümü (midfasiyal hipoplazi, basık burun köprüsü, mikrognati), göz bulguları (yüksek miyopi, katarakt, glokom), işitme kaybı ve eklem ile iskelet sistemi problemleri (eklem hiper mobilitesi, erken osteoartrit, skolyoz) vardır. Pierre Robin sekansı (mikrognati, glossoptozis, yarık damak) sık görülür ve neonatal dönemde solunum problemlerine yol açabilir. (Acke & De Leenheer, 2022; Snead & Yates, 1999)

Genetik olarak en sık COL2A1 geninde mutasyonlar görülür; daha nadir tipler COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2 ve COL9A3 gibi kollajen genlerinde mutasyonlarla ilişkilidir. Otozomal resesif formlar da tanımlanmıştır ve genellikle daha ağır işitme kaybı ile seyredir. (Couchouron & Masson, 2011)

6) Treacher Collins Sendromu

Treacher Collins sendromu, konjenital ve genetik bir kraniyofasiyal gelişim bozukluğudur. En sık otozomal dominant kalıtımla ortaya çıkar; TCOF1, POLR1D, POLR1C ve daha nadiren POLR1B genlerindeki patojenik varyantlar ile ilişkilidir. Klinik bulgular arasında bilateral ve simetrik zigomatik kemik, maksilla ve mandibula hipoplazisi, aşağı eğimli palpebral fissürler, kirpik eksikliği, mikrognati veya retrognati, dış kulak anomalileri ve iletim tipi işitme kaybı yer alır. İç kulak genellikle normaldir; işitme kaybı çoğunlukla orta kulak kemiklerinin malformasyonu ve kavite hipoplazisi ile ilişkilidir. (Antal et al., 2024)

Hastaların yaklaşık %40-50'sinde iletim tipi işitme kaybı görülür. Yarıklı damak, unilateral veya bilateral koanal stenoz/atrezia ve ciddi vakalarda yenidoğan döneminde solunum ve beslenme güçlükleri de eşlik edebilir. Zihinsel gelişim genellikle normaldir ancak nadir vakalarda gelişimsel gecikme bildirilmiştir. (Aljerian & Gilardino, 2019)



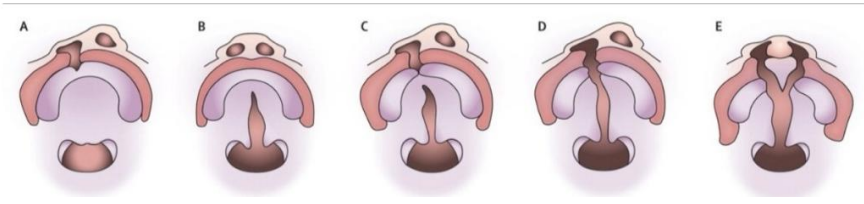
Şekil 5 (Aljerian & Gilardino, 2019)

7) Dudak-Damak Yarıkları

Dudak ve damak yarıkları (cleft lip and palate) embriyolojik olarak dudak, alveol ve damak dokularının birleşme kusuru sonucu ortaya çıkan konjenital anomalilerdir. Dental açıdan önemi, hem primer hem de permanent dişlenmede sık görülen diş anomalileri (ör. hipodonti, hiperodonti, diş şekil bozuklukları, maloklüzyon) ve oral fonksiyon bozuklukları ile ilişkilidir. (Ezzeldin et al., 2023; Srivastav, Hermann, Tewari, Halder, & Kreiborg, 2025)

Dudak ve damak yarıklı çocuklarda özellikle hipodonti permanent dişlenmede daha sık görülürken, hiperodonti primer dişlenmede daha yaygındır. Bu anomaliler estetik, fonksiyon ve ortodontik tedavi gereksinimlerini artırır. Ayrıca, yarıklı bölgede dişlerin sürme paternleri bozulabilir, dişler malpozisyonlu olabilir ve alveolar kemik defektleri nedeniyle periodontal sorunlar gelişebilir. (Saele, Åström, & Mustafa, 2025)

Dudak ve damak yarıklı bireylerde maloklüzyon (ör. çapraz kapanış, negatif overjet, retrognatik maksilla) sıklıkla görülür ve ortodontik tedavi ihtiyacı yüksektir. Oronazal fistül varlığı, dental ve fonksiyonel sorunları daha da ağırlaştırır. Bu hastalarda dental bakım pediatrik diş hekimi ve ortodontist başta olmak üzere multidisipliner bir ekip tarafından yürütülmelidir. (Saele et al., 2025)



Şekil 6 (Mossey, Little, Munger, Dixon, & Shaw, 2009)

Dudak ve damak yarıkları klinik ve morfolojik olarak çeşitli şekillerde sınıflandırılır. En güncel ve yaygın kullanılan sınıflandırma sistemleri arasında LAHSHAL ve Veau sınıflandırmaları yer alır. (Allori, Mulliken, Meara, Shusterman, & Marcus, 2017)

LAHSHAL sınıflandırma sistemi dudak ve damak yarıklarının anatomik yerleşimini ve kapsamını detaylı olarak tanımlayan, uluslararası konsensüsle önerilen bir sistemdir. LAHSHAL, altı harften oluşan bir akronimdir ve her harf, yarığın yerleşimini ve lateralliğini gösterir: L (Lip/dudak), A(Alveolus/alveol), H (Hard palate/sert damak), S (Soft palate/yumuşak damak), H (Hard palate/sert damak, karşı taraf), A (Alveolus/alveol, karşı taraf), L (Lip/dudak, karşı taraf). Sistem, soldan sağa anatomik bölgeleri sıralar ve her bölge için yarığın olup olmadığını, tam mı eksik mi olduğunu ve lateralliğini gösterir.

Her harf, büyük harf ile yazıldığında tam yarık anlamına gelir; küçük harf ise eksik yarık anlamındadır. Harf yoksa o bölgede yarık yoktur. Örneğin, "LAHSHAL" kodu, her iki tarafta tam dudak, alveol, sert ve yumuşak damak yarığı olduğunu gösterir; "lAhshAl" kodu ise sol dudakta eksik, sol alveolde tam, sol sert damakta eksik, yumuşak damakta tam, sağ sert damakta eksik, sağ alveolde tam, sağ dudakta eksik yarık olduğunu belirtir.

Bu sistem, yarığın anatomik kapsamını, lateralliğini ve şiddetini kısa ve net bir şekilde tanımlayarak, klinik uygulamada ve araştırmalarda standardizasyon sağlar. (Houkes et al., 2023; McBride, McIntyre, Carroll, & Mossey, 2016; Vlahovic et al., 2026)

Veau sınıflandırması, dudak ve damak yarıklarının anatomik yerleşimine göre yapılan klasik bir sınıflandırmadır ve özellikle damak yarıklarının morfolojik kapsamını tanımlamada kullanılır. Bu sistem damak yarıklarını dört ana gruba ayırır;

- **Veau I:** Yalnızca yumuşak damakta yarık bulunur; sert damak ve alveol sağlamdır.
- **Veau II:** Yumuşak damak ve sert damakta yarık vardır ancak alveol ve dudak etkilenmemiştir.

- **Veau III:** Yumuşak damak, sert damak ve bir tarafta alveol ile dudakta yarık bulunur (unilateral, yani tek taraflı).

- **Veau IV:** Yumuşak damak, sert damak ve her iki tarafta alveol ile dudakta yarık bulunur (bilateral, yani çift taraflı).

Veau sınıflandırma sisteminde dudak yarıkları, damak yarıkları ile birlikte ele alınır ve yarığın yerleşimi ile kapsamı anatomik olarak tanımlanır. Sistem dört ana gruptan oluşur:

- **Veau I:** Sadece yumuşak damakta yarık vardır; dudak ve alveol sağlamdır.

- **Veau II:** Yumuşak damak ve sert damakta yarık vardır; dudak ve alveol sağlamdır.

- **Veau III:** Yumuşak damak, sert damak, alveol ve dudakta yarık bulunur; yarık unilateral (tek taraflı) olarak yerleşmiştir.

- **Veau IV:** Yumuşak damak, sert damak, alveol ve dudakta yarık bulunur; yarık bilateral (çift taraflı) olarak yerleşmiştir. (Allori et al., 2017; Houkes et al., 2023; Vlahovic et al., 2026)

8) Down Sendromu

Down sendromu (Trizomi 21), 21. kromozomun fazladan bir kopyası ile karakterize, entelektüel gelişim geriliği ve tipik fenotipik özelliklerle seyreden genetik bir hastalıktır. Dental açıdan önemi hem oral sağlık hem de kraniyofasiyal gelişim açısından çok belirgindir. (Doriguêto et al., 2019)

Down sendromlu bireylerde periodontal hastalık riski belirgin şekilde artmıştır; erken yaşta başlayan ve hızlı ilerleyen periodontitis, oral mikrobiyota farklılıkları ve immün yetmezlik ile ilişkilidir. (Contaldo et al., 2021) Diş kaybı, periodontal hastalığın ilerlemesiyle sık görülür. Ayrıca, maloklüzyon (özellikle Angle Class III, posterior/anterior crossbite, anterior open bite) prevalansı yüksektir ve ortodontik tedavi gereksinimi artar. Hipodonti, mikrodonti, mine hipoplazisi, diş sürme gecikmesi ve dişlerde aşırı aşınma sık rastlanan dental anomalilerdir. (Mitsuhata, Kado, Hamada, Nomura, & Kozai, 2022; Vieira et al., 2023)



Down sendromlu hastada lateral crossbite ve openbite
Şekil 7 (Wriedt, Service, Schmidtmann, & Erbe, 2024)

Down sendromlu bireylerde diş çürüğü insidansı genel popülasyona göre daha düşük olabilir; ancak ağız hijyeni ve bakım eksikliği nedeniyle çürük riski artabilir. (Deps et al., 2015) Oral motor fonksiyon bozuklukları, dilin büyük olması, düşük kas tonusu ve disfaji oral hijyenin sağlanmasını zorlaştırır ve dental tedaviye uyumu etkiler. (Mubayrik, 2016)

Dental bakımda erken ve düzenli periodontal takip, ebeveyn ve bakıcı katılımı, kimyasal plak kontrolü (ör. klorheksidin), multidisipliner yaklaşım ve bireyselleştirilmiş tedavi protokolleri önerilmektedir. Down sendromlu bireylerin dental tedavisinde oral ve sistemik risk faktörleri göz önünde bulundurulmalı ve özel gereksinimlere uygun planlama yapılmalıdır. (Stensson, Norderyd, Van Riper, Marks, & Björk, 2022)

9) Klinefelter Sendromu

Klinefelter sendromu (47,XXY) erkeklerde en sık görülen cinsiyet kromozomu anöploidisidir ve genellikle testiküler yetmezlik, infertilite, uzun boy, jinekomasti ve hafif nörokognitif bozukluklarla karakterizedir. (Kanakis & Nieschlag, 2018) Klinik bulguların çoğu ekstra X kromozomuna bağlı testosteron eksikliğinden kaynaklanır. Tanı genellikle geç konur ve hastaların çoğu erişkin yaşta teşhis edilir. (Groth, Skakkebæk, Høst, Gravholt, & Bojesen, 2013)

Dental açıdan en önemli bulgu taurodontizmdir; bu, dişlerin pulpa odasının genişlemesi ve köklerin kısa olması ile karakterizedir. Taurodontizm, Klinefelter sendromlu erkeklerde genel popülasyona göre çok daha sık görülür ve diş çürüğü riskini artırır. (Smyth & Bremner, 1998) Ayrıca bu sendromda mesial molar oklüzyon, insizal açık kapanış ve diğer oklüzal anomaliler daha sık izlenir; bu durum X ve Y kromozomlarının diş ve çene gelişimi üzerindeki etkisiyle ilişkilidir. Dişlerin fonksiyonel olarak kullanılabilirliği genellikle korunur, ancak taurodontik dişler erken çürümeye ve endodontik tedaviye daha yatkındır. (Alvesalo & Laine, 1992)

Klinefelter sendromlu bireylerde öğrenme güçlüğü ve dil gelişiminde gecikme sık olduğundan dental tedavi planlamasında iletişim ve uyum sorunları göz önünde bulundurulmalıdır. Diş hekimleri taurodontizm ve öğrenme güçlüğü kombinasyonunu fark ettiklerinde genetik danışmanlık ve karyotip analizi önermelidir. (Schulman et al., 2005)

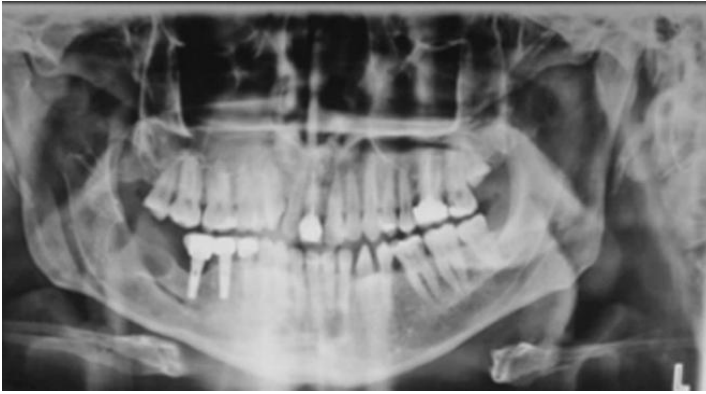
10) Gorlin Goltz Sendromu

Gorlin-Goltz sendromu otozomal dominant kalıtılan PTCH1, PTCH2 veya SUFU genlerindeki mutasyonlara bağlı gelişen multisistemik bir hastalıktır. (Lo Muzio, 2008) Klinik olarak en belirgin özellikleri; erken yaşta başlayan ve sıklıkla yüz, sırt ve göğüste görülen çoklu bazal hücreli karsinomlar, çene kemiklerinde tekrarlayan ve genellikle ilk bulgu olan odontojenik keratokistler, palmar/plantar cilt çukurları, falx cerebri kalsifikasyonu, bifid kaburga ve diğer iskelet anomalileridir. (Ortega García de Amezaga, García Arregui, Zepeda Nuño, Acha Sagredo, & Aguirre Urizar, 2008) Makrosefali, hipertelorizm, göz ve nörolojik anomaliler, nadiren medulloblastoma ve kadınlarda over fibroması da görülebilir. Klinik tanı, majör ve minör kriterlerin kombinasyonu ile konur; genetik analiz tanıyı doğrular. (Fernández, Ocampo-Garza, Elizondo-Riojas, & Ocampo-Candiani, 2022)

Çene kemiklerinde görülen odontojenik keratokistler genellikle ilk bulgu olup sıklıkla genç yaşta ortaya çıkar ve yüksek tekrarlama oranına sahiptir. Odontojenik keratokistler çene kemiklerinde ekspansiyon, dişlerin yer değiştirmesi, maloklüzyon, diş kaybı ve bazen enfeksiyon ile sonuçlanabilir. (Pino et al., 2016) Radyolojik olarak multiloküler radyolüsent lezyonlar şeklinde izlenir ve çoğu zaman rutin dental görüntüleme ile saptanır. Diş hekimleri erken tanısında kritik rol oynar; özellikle çocuk ve genç erişkinlerde birden fazla veya tekrarlayan çene kisti varlığında sendrom düşünülmelidir. Dental tedavi; cerrahi enükleasyon, marsupyalizasyon ve uzun dönem takip gerektirir. Tekrarlama riski nedeniyle multidisipliner izlem zorunludur. (J. T. W. Li, Wan, Yeung, Leung, & Su, 2026)



Gorlin Goltz sendromlu hastada falx cerebri kalsifikasyonu
Şekil 8 (Kimonis, Mehta, Digiovanna, Bale, & Pastakia, 2004)



Gorlin Goltz sendromlu hastanın panoramik röntgenindeki geniş kemik rezorbsiyonları
Şekil 9 (Abdul Rahman, Breim, Zakour, Srouji, & Ishkhanian, 2025)

KAYNAKÇA

- Abdul Rahman, N., Breim, F., Zakour, J., Srouji, Z., & Ishkhanian, S. (2025). Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome): a case report. *J Med Case Rep*, 19(1), 36. doi:10.1186/s13256-025-05036-1
- Acke, F. R. E., & De Leenheer, E. M. R. (2022). Hearing Loss in Stickler Syndrome: An Update. *Genes (Basel)*, 13(9). doi:10.3390/genes13091571
- Aljerian, A., & Gilardino, M. S. (2019). Treacher Collins Syndrome. *Clin Plast Surg*, 46(2), 197-205. doi:10.1016/j.cps.2018.11.005
- Allori, A. C., Mulliken, J. B., Meara, J. G., Shusterman, S., & Marcus, J. R. (2017). Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. *Cleft Palate Craniofac J*, 54(2), 175-188. doi:10.1597/14-080
- Alvesalo, L., & Laine, T. (1992). Occlusion in 47,XXY (Klinefelter syndrome) men. *Am J Phys Anthropol*, 87(2), 161-165. doi:10.1002/ajpa.1330870204
- Antal, G., Zsigmond, A., Till, Á., Szabó, A., Maász, A., Bene, J., & Hadzsiev, K. (2024). Molecular and Clinical Heterogeneity in Hungarian Patients with Treacher Collins Syndrome-Identification of Two Novel Mutations by Next-Generation Sequencing. *Int J Mol Sci*, 25(21). doi:10.3390/ijms252111400
- Carinci, F., Pezzetti, F., Locci, P., Becchetti, E., Carls, F., Avantaggiato, A., . . . Bodo, M. (2005). Apert and Crouzon syndromes: clinical findings, genes and extracellular matrix. *J Craniofac Surg*, 16(3), 361-368. doi:10.1097/01.scs.0000157078.53871.11
- Cohen, M. M. (1993). Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet*, 45(3), 300-307. doi:10.1002/ajmg.1320450305
- Cohen, M. M., & Kreiborg, S. (1996). A clinical study of the craniofacial features in Apert syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 25(1), 45-53. doi:10.1016/s0901-5027(96)80011-7
- Collmann, H., Sörensen, N., & Krauss, J. (2005). Hydrocephalus in craniosynostosis: a review. *Childs Nerv Syst*, 21(10), 902-912. doi:10.1007/s00381-004-1116-y
- Contaldo, M., Lucchese, A., Romano, A., Della Vella, F., Di Stasio, D., Serpico, R., & Petrucci, M. (2021). Oral Microbiota Features in Subjects with Down Syndrome and Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*, 22(17). doi:10.3390/ijms22179251
- Couchouron, T., & Masson, C. (2011). Early-onset progressive osteoarthritis with hereditary progressive ophtalmopathy or Stickler syndrome. *Joint Bone Spine*, 78(1), 45-49. doi:10.1016/j.jbspin.2010.03.012

- Deps, T. D., Angelo, G. L., Martins, C. C., Paiva, S. M., Pordeus, I. A., & Borges-Oliveira, A. C. (2015). Association between Dental Caries and Down Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, *10*(6), e0127484. doi:10.1371/journal.pone.0127484
- Dias, M. S., Samson, T., Rizk, E. B., Governale, L. S., Richtsmeier, J. T., & SECTION ON NEUROLOGIC SURGERY, S. E. C. T. O. P. A. R. S. (2020). Identifying the Misshapen Head: Craniosynostosis and Related Disorders. *Pediatrics*, *146*(3). doi:10.1542/peds.2020-015511
- Dixon, M. J., Marazita, M. L., Beaty, T. H., & Murray, J. C. (2011). Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*, *12*(3), 167-178. doi:10.1038/nrg2933
- Doriguêto, P. V. T., Carrada, C. F., Scalioni, F. A. R., Abreu, L. G., Devito, K. L., Paiva, S. M., & Ribeiro, R. A. (2019). Malocclusion in children and adolescents with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Paediatr Dent*, *29*(4), 524-541. doi:10.1111/ipd.12491
- El-Bassyouni, H. T., El-Kamah, G. Y., Affi, H. H., Taher, M. B., Soliman, D. R., Hamed, K., . . . Amr, K. S. (2025). Insight into Apert Syndrome: Reporting on Six Patients and Increasing Awareness. *Mol Neurobiol*, *62*(9), 11089-11098. doi:10.1007/s12035-025-04902-9
- Ezzeldin, M., Gee, S., Curtis, J., Clark, V. J., Smallridge, J., & Collard, M. (2023). Dental anomalies in cleft lip and/or palate children at age 10 - a retrospective review across three cleft centres: Part 1. *Br Dent J*, *234*(12), 926-930. doi:10.1038/s41415-023-5976-5
- Fearon, J. A., & Podner, C. (2013). Apert syndrome: evaluation of a treatment algorithm. *Plast Reconstr Surg*, *131*(1), 132-142. doi:10.1097/PRS.0b013e3182729f42
- Galvin, B. D., Hart, K. C., Meyer, A. N., Webster, M. K., & Donoghue, D. J. (1996). Constitutive receptor activation by Crouzon syndrome mutations in fibroblast growth factor receptor (FGFR)2 and FGFR2/Neu chimeras. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(15), 7894-7899. doi:10.1073/pnas.93.15.7894
- Gomez, O. J., Lopez, A., & Gutierrez, E. (2024). Pierre Robin Sequence: An Updated Evidence-Based Treatment Proposal. *J Craniofac Surg*. doi:10.1097/SCS.0000000000010240
- Groth, K. A., Skakkebaek, A., Høst, C., Gravholt, C. H., & Bojesen, A. (2013). Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*, *98*(1), 20-30. doi:10.1210/jc.2012-2382
- Houkes, R., Smit, J., Mossey, P., Don Griot, P., Persson, M., Neville, A., . . . Breugem, C. (2023). Classification Systems of Cleft Lip, Alveolus and Palate: Results of an International Survey. *Cleft Palate Craniofac J*, *60*(2), 189-196. doi:10.1177/10556656211057368

- Hsieh, S. T., & Woo, A. S. (2019). Pierre Robin Sequence. *Clin Plast Surg*, 46(2), 249-259. doi:10.1016/j.cps.2018.11.010
- Hu, A. C., Tolley, P. D., Han, N. A., Ryan, I. A., Liao, E. C., Swanson, J. W., . . . Taylor, J. A. (2025). The APERT Severity Scale: A Quantitative Tool for Risk Stratification in Apert Syndrome. *Plast Reconstr Surg*. doi:10.1097/PRS.00000000000012723
- Insalaco, L. F., & Scott, A. R. (2018). Peripartum Management of Neonatal Pierre Robin Sequence. *Clin Perinatol*, 45(4), 717-735. doi:10.1016/j.clp.2018.07.009
- Júnior, H. M., de Aquino, S. N., Machado, R. A., Leão, L. L., Coletta, R. D., & Burle-Aguiar, M. J. (2015). Pfeiffer syndrome: clinical and genetic findings in five Brazilian families. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 20(1), e52-58. doi:10.4317/medoral.20032
- Kanakis, G. A., & Nieschlag, E. (2018). Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*, 86, 135-144. doi:10.1016/j.metabol.2017.09.017
- Karempelis, P., Hagen, M., Morrell, N., & Roby, B. B. (2020). Associated syndromes in patients with Pierre Robin Sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 131, 109842. doi:10.1016/j.ijporl.2019.109842
- Kilcoyne, S., Potter, K. R., Gordon, Z., Overton, S., Brockbank, S., Jayamohan, J., . . . Wilkie, A. O. M. (2021). Feeding, Communication, Hydrocephalus, and Intracranial Hypertension in Patients With Severe FGFR2-Associated Pfeiffer Syndrome. *J Craniofac Surg*, 32(1), 134-140. doi:10.1097/SCS.00000000000007153
- Kimonis, V. E., Mehta, S. G., Digiovanna, J. J., Bale, S. J., & Pastakia, B. (2004). Radiological features in 82 patients with nevoid basal cell carcinoma (NBCC or Gorlin) syndrome. *Genet Med*, 6(6), 495-502. doi:10.1097/01.gim.0000145045.17711.1c
- Kreiborg, S. (1981). Crouzon Syndrome. A clinical and roentgencephalometric study. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*, 18, 1-198.
- Lajeunie, E., Heuertz, S., El Ghouzzi, V., Martinovic, J., Renier, D., Le Merrer, M., & Bonaventure, J. (2006). Mutation screening in patients with syndromic craniosynostoses indicates that a limited number of recurrent FGFR2 mutations accounts for severe forms of Pfeiffer syndrome. *Eur J Hum Genet*, 14(3), 289-298. doi:10.1038/sj.ejhg.5201558
- Li, J. T. W., Wan, C. C. J., Yeung, A. W. K., Leung, Y. Y., & Su, Y. X. (2026). Clinical features and management of odontogenic keratocysts in Gorlin-Goltz syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 55(2), 165-171. doi:10.1016/j.ijom.2025.06.009

- Li, Y., Ma, D., Sun, Y., Meng, L., Wang, Y., & Jiang, T. (2018). Apert Syndrome With FGFR2 758 C > G Mutation: A Chinese Case Report. *Front Genet, 9*, 181. doi:10.3389/fgene.2018.00181
- Lin, Y., Gao, H., Ai, S., Eswarakumar, J. V., Li, T., Liu, B., . . . Lu, L. (2016). Molecular analysis of FGFR 2 and associated clinical observations in two Chinese families with Crouzon syndrome. *Mol Med Rep, 14*(3), 1941-1946. doi:10.3892/mmr.2016.5497
- Liu, J., Nam, H. K., Wang, E., & Hatch, N. E. (2013). Further analysis of the Crouzon mouse: effects of the FGFR2(C342Y) mutation are cranial bone-dependent. *Calcif Tissue Int, 92*(5), 451-466. doi:10.1007/s00223-013-9701-2
- Lo Muzio, L. (2008). Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis, 3*, 32. doi:10.1186/1750-1172-3-32
- Martelli, H., Paranaíba, L. M., de Miranda, R. T., Orsi, J., & Coletta, R. D. (2008). Apert syndrome: report of a case with emphasis on craniofacial and genetic features. *Pediatr Dent, 30*(6), 464-468.
- McBride, W. A., McIntyre, G. T., Carroll, K., & Mossey, P. A. (2016). Subphenotyping and Classification of Orofacial Clefts: Need for Orofacial Cleft Subphenotyping Calls for Revised Classification. *Cleft Palate Craniofac J, 53*(5), 539-549. doi:10.1597/15-029
- Mitsuhata, C., Kado, N., Hamada, M., Nomura, R., & Kozai, K. (2022). Characterization of the unique oral microbiome of children with Down syndrome. *Sci Rep, 12*(1), 14150. doi:10.1038/s41598-022-18409-z
- Mossey, P. A., Little, J., Munger, R. G., Dixon, M. J., & Shaw, W. C. (2009). Cleft lip and palate. *Lancet, 374*(9703), 1773-1785. doi:10.1016/S0140-6736(09)60695-4
- Mubayrik, A. B. (2016). The Dental Needs and Treatment of Patients with Down Syndrome. *Dent Clin North Am, 60*(3), 613-626. doi:10.1016/j.cden.2016.02.003
- Ortega García de Amezaga, A., García Arregui, O., Zepeda Nuño, S., Acha Sagredo, A., & Aguirre Urizar, J. M. (2008). Gorlin-Goltz syndrome: clinicopathologic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 13*(6), E338-343.
- Pino, L. C., Balassiano, L. K., Sessim, M., de Almeida, A. P., Empinotti, V. D., Semenovitch, I., . . . Lupi, O. (2016). Basal cell nevus syndrome: clinical and molecular review and case report. *Int J Dermatol, 55*(4), 367-375. doi:10.1111/ijd.12993

- Poets, C. F., Wiechers, C., Koos, B., Muzaffar, A. R., & Gozal, D. (2022). Pierre Robin and breathing: What to do and when? *Pediatr Pulmonol*, 57(8), 1887-1896. doi:10.1002/ppul.25317
- Raposo-Amaral, C. E., Oliveira, Y. M., Denadai, R., Raposo-Amaral, C. A., & Ghizoni, E. (2021). Severe craniolacunae and upper and lower extremity anomalies resulting from Crouzon syndrome, FGFR2 mutation, and Ser347Cys variant. *Childs Nerv Syst*, 37(7), 2391-2397. doi:10.1007/s00381-020-04993-w
- Saele, P. K., Åstrøm, A. N., & Mustafa, M. (2025). Dental Treatment Needs Among 16-Year-Old Patients with Cleft Lip and Palate: An Observational Study in Western Norway. *Cleft Palate Craniofac J*, 62(12), 2031-2037. doi:10.1177/10556656241286323
- Schulman, G. S., Redford-Badwal, D., Poole, A., Mathieu, G., Burlison, J., & Dauser, D. (2005). Taurodontism and learning disabilities in patients with Klinefelter syndrome. *Pediatr Dent*, 27(5), 389-394.
- Schweitzer, D. N., Graham, J. M., Lachman, R. S., Jabs, E. W., Okajima, K., Przylepa, K. A., . . . Wilcox, W. R. (2001). Subtle radiographic findings of achondroplasia in patients with Crouzon syndrome with acanthosis nigricans due to an Ala391Glu substitution in FGFR3. *Am J Med Genet*, 98(1), 75-91.
- Smyth, C. M., & Bremner, W. J. (1998). Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med*, 158(12), 1309-1314. doi:10.1001/archinte.158.12.1309
- Snead, M. P., & Yates, J. R. (1999). Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*, 36(5), 353-359.
- Srivastav, S., Hermann, N. V., Tewari, N., Haldar, P., & Kreiborg, S. (2025). Prevalence of Dental Anomalies in Primary vs. Permanent Dentition in Individuals with Non-Syndromic Cleft Lip and Palate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cleft Palate Craniofac J*, 10556656251398076. doi:10.1177/10556656251398076
- Stensson, M., Norderyd, J., Van Riper, M., Marks, L., & Björk, M. (2022). Dental health care for children with Down syndrome: Parents' description of their children's needs in dental health care settings. *Eur J Oral Sci*, 130(3), e12859. doi:10.1111/eos.12859
- van de Velde, S., Mink van der Molen, A. B., Lachmeijer, A. M. A., de Leijer, D., Smits, J. J., Massink, M. P. G., . . . Paes, E. C. (2026). Genetic Landscape of Robin Sequence: A Systematic Review. *Clin Genet*, 109(2), 218-232. doi:10.1111/cge.70088
- Vieira, T. I., Cavalcanti, Y. W., de Sousa, S. A., Santiago, B. M., Oliveira, L. B., Bitencourt, F. V., . . . Pauletto, P. (2023). Tooth wear prevalence in

- individuals with Down syndrome: a systematic review. *Clin Oral Investig*, 27(3), 943-953. doi:10.1007/s00784-022-04856-5
- Vlahovic, A., Stefanovic, O., Mladenovic, K., Mijovic, T., Vasic, M., Milickovic, M., . . . Nikolic, D. (2026). Standardized Method for Description of Cleft Lip and Palate Phenotypes and Its Implementation in Daily Practice: Validation Study. *Cleft Palate Craniofac J*, 10556656251415235. doi:10.1177/10556656251415235
- Vogels, A., & Fryns, J. P. (2006). Pfeiffer syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 1, 19. doi:10.1186/1750-1172-1-19
- Wilkie, A. O. (1997). Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet*, 6(10), 1647-1656. doi:10.1093/hmg/6.10.1647
- Wilkie, A. O., Slaney, S. F., Oldridge, M., Poole, M. D., Ashworth, G. J., Hockley, A. D., . . . Rutland, P. (1995). Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet*, 9(2), 165-172. doi:10.1038/ng0295-165
- Wriedt, S., Service, F., Schmidtman, I., & Erbe, C. (2024). Orthodontic findings in adults with Trisomy 21. *Clin Oral Investig*, 28(8), 456. doi:10.1007/s00784-024-05846-5



BÖLÜM 39

Peri-İmplant Hastalıkları: Tanı, Risk Faktörleri ve Güncel Klinik Tedavi Yaklaşımları

Ali Buğra Yanık¹

1. GİRİŞ

Dental implantlar, parsiyel ve tam diş eksikliklerinin rehabilitasyonunda yüksek uzun dönem başarı oranları ile günümüzde rutin klinik uygulamanın ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Sistematik derlemeler ve uzun dönem takip çalışmaları, uygun hasta seçimi ve doğru cerrahi-protetik planlama ile implant destekli restorasyonların yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğunu göstermektedir (Buser et al., 2012; Pjetursson, Thoma, Jung, Zwahlen, & Zembic, 2012). Bununla birlikte, implant uygulamalarının yaygınlaşmasına paralel olarak peri-implant dokuları etkileyen biyolojik komplikasyonların görülme sıklığında artış bildirilmiştir.

Peri-implant hastalıklar temel olarak peri-implant mukozitis ve peri-implantitis olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir. 2017 Dünya Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıklar Workshop'unda peri-implant mukozitis; implant çevresindeki yumuşak dokularla sınırlı, sondalamada kanama ile karakterize ve geri dönüşümlü enflamatuvar bir lezyon olarak tanımlanmıştır. Peri-implantitis ise kanama ve/veya supürasyona eşlik eden, progresif kemik kaybı ile seyreden patolojik bir durumdur (Berglundh et al., 2018). Bu sınıflama, günümüzde tanı ve tedavi planlamasında temel referans noktası olarak kabul edilmektedir.

Epidemiyolojik veriler peri-implant mukozitisin implant taşıyan bireylerde yaygın olarak görülebildiğini, peri-implantitisin ise değişken oranlarda ancak klinik olarak anlamlı sıklıkta ortaya çıktığını göstermektedir (Jan Derks & Tomasi, 2015). Bu bulgular, implant tedavisinin yalnızca cerrahi yerleştirme başarısı ile değil, uzun dönem biyolojik stabilite ile değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Peri-implant hastalıkların etiolojisinde dental plak birincil faktör olarak kabul edilmektedir. Deneysel çalışmalar, implant yüzeyinde oluşan mikrobiyal biyofilmin inflamatuvar yanıtı tetiklediğini ve tedavi edilmediğinde kemik kaybına ilerleyebileceğini göstermiştir (Lindhe, Meyle, & Periodontology, 2008).

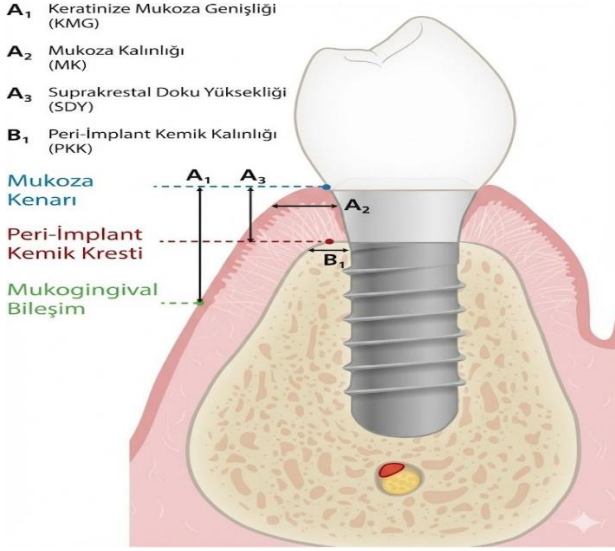
¹ Uzm. Dt., Karaman Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, ORCID: 0009-0008-4478-1298

Bununla birlikte sigara kullanımı, kontrolsüz diyabet, geçirilmiş periodontitis öyküsü, yetersiz plak kontrolü ve düzensiz idame tedavisi gibi sistemik ve lokal risk faktörleri hastalığın ortaya çıkışında ve progresyonunda belirleyici rol oynamaktadır (Monje et al., 2016).

Klinik açıdan bakıldığında peri-implant hastalıkların erken tanısı prognozun belirlenmesi ve uygun tedavi yaklaşımının seçilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Sondalamada kanama, artmış sondalama derinliği, supurasyon ve radyografik kemik kaybının değerlendirilmesi rutin klinik muayenenin vazgeçilmez bileşenleridir (Berglundh et al., 2018). Özellikle bazal radyografik kayıtların varlığı, ilerleyici kemik kaybının doğru şekilde saptanabilmesi açısından önem taşımaktadır.

Güncel literatür, peri-implant hastalıkların yönetiminde risk temelli ve bireyselleştirilmiş yaklaşımların önemini vurgulamaktadır. Konservatif tedavi peri-implant mukozitis olgularında etkili olabilmekle birlikte, ilerlemiş peri-implantitis vakalarında çoğu zaman cerrahi müdahale gereksinimi ortaya çıkmaktadır (Schwarz, Derks, Monje, & Wang, 2018). Bu nedenle uzun dönem başarı, yalnızca uygulanan cerrahi teknikle değil, risk faktörlerinin kontrolü ve düzenli idame programı ile doğrudan ilişkilidir.

Sonuç olarak peri-implant hastalıklar, implant tedavisinin uzun dönem başarısını tehdit eden önemli biyolojik komplikasyonlar arasında yer almakta; erken tanı, risk faktörlerinin kontrolü ve uygun tedavi protokolleri ile yönetilebilmektedir. Bu bölümde peri-implant hastalıkların güncel tanı kriterleri, risk faktörleri ve klinik tedavi yaklaşımları literatür ışığında ve klinik pratik perspektifiyle ele alınacaktır.



Şekil 1. Peri-implant Dokuların Anatomik Bileşenleri (Roccuzzo, Roccuzzo, Marruganti, & Fickl, 2023)

2. PERİ-İMLANT HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI

Peri-implant hastalıkların güncel sınıflandırması, 2017 yılında gerçekleştirilen Dünya Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıklar Workshop'u ile netleştirilmiştir ve günümüzde klinik tanı ve tedavi planlamasında temel referans olarak kabul edilmektedir (Berglundh et al., 2018). Bu sınıflamaya göre peri-implant dokular üç ana klinik durumda değerlendirilir: peri-implant sağlığı, peri-implant mukozitis ve peri-implantitis.

Peri-İmplant Sağlığı

Peri-implant sağlık, implant çevresinde inflamasyon bulgularının bulunmadığı klinik durumu ifade eder. Sondalamada kanama ve supürasyon yoktur. Sondalama derinliği bireysel farklılıklar gösterebilmekle birlikte, önemli olan değerlerin stabil olması ve zaman içinde progresif değişiklik göstermemesidir. Radyografik olarak fizyolojik kemik remodellingi dışında patolojik kemik kaybı saptanmamalıdır (Berglundh et al., 2018).

Klinik açıdan en kritik nokta, başlangıç (bazal) kayıtların varlığıdır. Çünkü implant çevresi kemik seviyesinin değerlendirilmesi çoğunlukla zamana bağlı değişim üzerinden yapılmaktadır.

Peri-İmplant Mukozitis

Peri-implant mukozitis, implant çevresindeki yumuşak dokularla sınırlı inflamatuvar bir lezyondur. En belirgin klinik bulgu sondalamada kanamadır. Supurasyon eşlik edebilir ancak kemik kaybı gözlenmez. Bu durum biyofilm kaynaklıdır ve erken dönemde geri dönüşümlüdür (Schwarz et al., 2018).

Literatürde peri-implant mukozitisin oldukça yaygın olduğu bildirilmektedir ve düzenli idame tedavisi uygulanmadığında peri-implantitise progresyon gösterebileceği düşünülmektedir (Jan Derks & Tomasi, 2015). Klinik pratikte mukozitisin erken tanınması ve etkin plak kontrolünün sağlanması, implantın uzun dönem başarısı açısından kritik öneme sahiptir.

Peri-İmplantitis

Peri-implantitis; sondalamada kanama ve/veya supurasyona eşlik eden, artmış sondalama derinliği ve radyografik kemik kaybı ile karakterize patolojik bir durumdur. Tanı konulabilmesi için progresif kemik kaybının gösterilmesi önemlidir. Eğer bazal kayıt mevcut değilse, ≥ 6 mm sondalama derinliği ve ≥ 3 mm kemik kaybı tanısal kriter olarak önerilmektedir (Berlundh et al., 2018).

Güncel sistematik derlemeler, peri-implantitisin prevalansının hasta bazında klinik olarak dikkate değer oranlara ulaştığını bildirmektedir (Romandini et al., 2021). Bu durum, implant tedavisinin yalnızca cerrahi başarı ile değil, uzun dönem biyolojik stabilite ile değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Peri-implantitisin progresyonu genellikle periodontitise kıyasla daha hızlı ve daha düzensiz seyrebilir. Bu nedenle erken tanı ve risk faktörlerinin kontrolü tedavi başarısında belirleyici rol oynamaktadır (Schwarz et al., 2018).



Şekil 2. Klinik enflamasyon ve marjinal kemik kaybının radyografik görünümü (Pejeva, Papakoca, Ambarkova, & Todorovska, 2008).



Şekil 3. Klinik Sondalama ve Periapikal Röntgen ile Peri-implant Sağlık Durumunun Değerlendirilmesi (Tavelli et al., 2025)

(A–D) Peri-implant Sağlık: Dokuların tamamen sağlıklı olduğu durum.
(E–H) PSTD ile Klinik Sağlık: Peri-implant yumuşak doku çekilmesi (dehissens) varlığında gözlenen klinik sağlık durumu.
(I–M) Peri-implant Mukozitis: Diş eti düzeyinde sınırlı, geri dönüşümlü iltihabi durum.
(N–Q) Peri-implantitis: İmplant çevresindeki destek kemiğin de yıkıma uğradığı ileri derece hastalık.
(B, F, K, O): Periapikal röntgen görüntüleri.
(C, G, L, P): B-mod ultrason taramaları (Dokunun yapısını gösterir).
(D, H, M, Q): Güç (Power) Doppler ultrasonografi (Dokudaki kanlanma ve iltihap seviyesini gösterir).
Ultrasonun Avantajı: Ultrasonografi; peri-implant sağlığı, doku tipi (fenotip) ve iltihap seviyeleri hakkında röntgene ek olarak çok daha detaylı bilgiler sunar.
HSA (Hipojenik Suprakrestal Alan): "L" ve "P" taramalarında görülen koyu renkli alanlar (HSA), peri-implant hastalığının (iltihabın) karakteristik bir göstergesidir.
Kanlanma ve Enflamasyon: Mukozitis (M) ve Peri-implantitis (Q) durumlarında, doku içindeki kan akışının (perfüzyon) ve iltihap seviyelerinin belirgin şekilde yüksek olduğu Doppler görüntülerinden anlaşılmaktadır.

3. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Peri-implant hastalıkların gelişiminde birincil etiyolojik faktör mikrobiyal dental biyofilmdir. İmplant yüzeyinde biriken plak, konak yanıtını tetikleyerek peri-implant mukozitis ve ilerleyen olgularda peri-implantitis gelişimine neden olmaktadır. Deneysel çalışmalar, biyofilm varlığında peri-implant dokularda

inflamatuvar infiltrasyon ve kemik rezorpsiyonu gelişebileceğini göstermiştir (Berglundh et al., 2018; Lindhe et al., 2008).

Ancak peri-implantitis yalnızca plak birikimi ile açıklanabilecek bir hastalık değildir. Güncel literatür, hastalığın multifaktöriyel bir yapıya sahip olduğunu ve sistemik, lokal ve protetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir (Schwarz et al., 2018).

Geçirilmiş Periodontitis Öyküsü

En güçlü risk faktörlerinden biri, hastanın daha önce periodontitis geçirmiş olmasıdır. Periodontitis öyküsü bulunan bireylerde peri-implantitis gelişme riskinin anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir (J Derks et al., 2016). Bu durum, konak yanıtının duyarlılığı ve mikrobiyal kolonizasyon benzerliği ile açıklanmaktadır. Klinik pratikte implant planlaması yapılmadan önce periodontal stabilitenin sağlanmış olması kritik öneme sahiptir.

Sigara Kullanımı

Sigara, peri-implant hastalıklar için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Sigara içen bireylerde inflamatuvar yanıtın değişmesi, vaskülarizasyonun azalması ve iyileşmenin bozulması nedeniyle peri-implantitis gelişme riski artmaktadır (Heitz-Mayfield, 2008). Ayrıca sigara, cerrahi tedavi sonrası başarı oranlarını da olumsuz etkileyebilmektedir.

Diyabet

Kontrolsüz diyabet, periodontal hastalıklarda olduğu gibi peri-implant hastalıklarda da risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Özellikle kötü glisemik kontrol varlığında enflamatuvar yanıtın artışı ve iyileşme kapasitesinin azalması hastalık progresyonuna katkıda bulunabilir (Monje et al., 2016). Klinik uygulamada HbA1c düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir.

Yetersiz Plak Kontrolü ve İdame Eksikliği

Düzenli idame programına katılmayan ve yetersiz oral hijyene sahip bireylerde peri-implantitis gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (Roccuzzo, Layton, Roccuzzo, & Heitz-Mayfield, 2018). Bu nedenle implant tedavisinin başarısı yalnızca cerrahi aşamaya değil, uzun dönem bakım programına da bağlıdır.

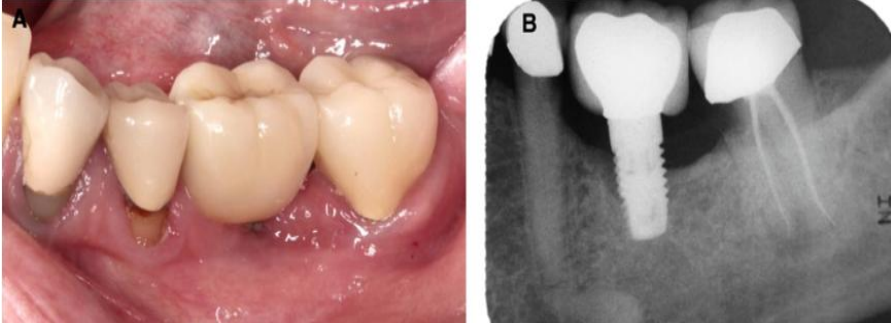
Keratinize Doku Genişliği

Yetersiz keratinize mukozanın plak kontrolünü zorlaştırabileceği ve inflamasyonu artırabileceği bildirilmiştir. Her ne kadar literatürde tam bir fikir birliği bulunmasa da, klinik gözlemler yeterli keratinize dokunun hasta konforu

ve hijyen açısından avantaj sağlayabileceğini göstermektedir (Wennström & Derks, 2012).

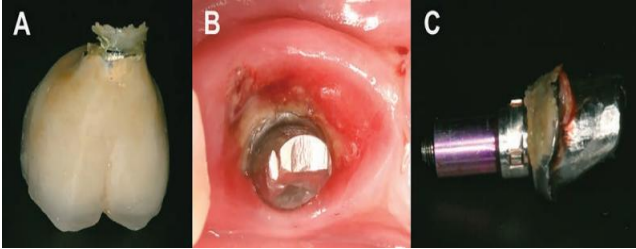
İmplant ve Protetik Faktörler

Sement artıkları, aşırı konturlu restorasyonlar, subgingival marjinler ve biyolojik genişliğin ihlali gibi faktörler peri-implant dokularda inflamasyonu tetikleyebilir. Ayrıca implant yüzey özellikleri ve protez tasarımı da biyofilm retansiyonunu etkileyebilir (Schwarz et al., 2018).



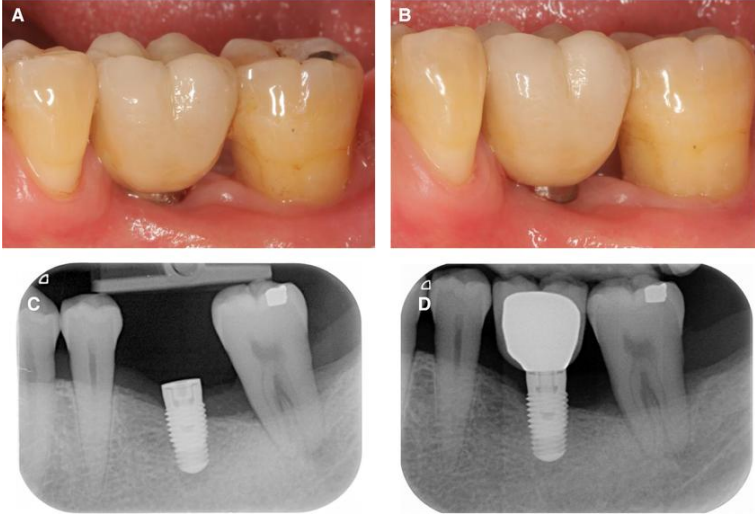
Şekil 4. Mandibular sol birinci molar bölgesinde, keratinize mukoza bulunmayan bir alana yerleştirilen ve aşırı konturlu kron ile desteklenen implant (Fu & Wang, 2020).

A: Başlangıç görünümü;
B: 2 yıllık takip görüntüsü.



Şekil 5. Peri-implantitisle sonuçlanan siman artığı (Rokaya, Srirameepong, Wisitrasameewon, Humagain, & Thunyakitpisal, 2020).

A: Kron marjiniindeki siman artığı ve peri-implant enflamasyonlu doku içerisindeki aşırı siman miktarı;
B: Abutment çevresindeki aşırı siman artığı.
C: Abutment ve kron çevresi siman artığı ve plak birikimi.



Şekil 6. Mandibuler sol birinci molar bölgesinde hatalı konumlandırılmış bir implantı bulunan ve geçmişinde şiddetli periodontitis öyküsü olan hasta (Fu & Wang, 2020).

İmplantın boyun kısmının 'machined' (işlenmiş/pürüzsüz) yüzeyli olması sayesinde plak birikimi azalmış, hastanın mükemmel plak kontrolü ve 3 aylık düzenli idame programına uyumu sayesinde peri-implant marjinal kemik kaybının ilerlemesi sınırlandırılmıştır.

A: Simante implant üstü krunun tesliminden 1 hafta sonraki bukkal görünümü.

B: Teslimden 5 yıl sonraki klinik görünüm.

C: İmplant yerleşiminden 6 ay sonraki periapikal röntgen görüntüsü.

D: Yerleşimden 5 yıl sonraki periapikal röntgen görüntüsü.

4. TANI KRİTERLERİ VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Peri-implant hastalıkların başarılı yönetimi doğru ve sistematik bir klinik değerlendirme ile başlar. Tanı koymada temel yaklaşım; klinik muayene bulguları, radyografik değerlendirme ve hastaya ait risk faktörlerinin birlikte analiz edilmesidir. Güncel tanı kriterleri 2017 Dünya Workshop sınıflamasına dayanmaktadır (Berghlund et al., 2018).

Klinik Muayene

Sondalamada Kanama

Sondalamada kanama, peri-implant mukozitisin en erken ve en güvenilir klinik göstergesidir. İmplant çevresinde kanama varlığı inflamasyonu işaret ederken, kanamanın olmaması genellikle peri-implant sağlığın göstergesi olarak

kabul edilir. Ancak sondalama kuvvetinin standardize edilmesi önemlidir ve yaklaşık 0.25 N kuvvet önerilmektedir.

Sondalama Derinliği

İmplant çevresinde sondalama derinliği bireysel farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle tek başına mutlak değer yerine zaman içindeki değişim önemlidir. Artmış sondalama derinliği ve eşlik eden kanama veya supurasyon varlığı peri-implantitis açısından değerlendirilmelidir. Bazal kayıtların bulunması, ilerleyici kemik kaybının belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Supurasyon

Sondalamada supurasyon varlığı aktif enfeksiyon göstergesi olarak değerlendirilir ve peri-implantitis lehine güçlü bir bulgudur.

Radyografik Değerlendirme

Peri-implant kemik seviyesinin değerlendirilmesinde periapikal radyografiler tercih edilir ve standart paralel teknik kullanılması önerilir. Tanı açısından başlangıç kemik seviyesine göre progresif kemik kaybı önemlidir. Eğer bazal kayıt mevcut değilse, ≥ 3 mm kemik kaybı peri-implantitis tanısı için önerilen kriterler arasındadır (Berglundh et al., 2018). Radyografik değerlendirme her zaman klinik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır.

Risk Temelli Değerlendirme

Tanı sürecinde yalnızca mevcut inflamasyon değil, hastaya ait risk faktörleri de değerlendirilmelidir. Sigara kullanımı, diyabet kontrol durumu, periodontitis öyküsü, oral hijyen düzeyi ve idame sıklığı prognozu doğrudan etkileyen faktörlerdir (Schwarz et al., 2018).

Klinik Pratikte Önemli Noktalar

Klinik uygulamada implant çevresinde sondalama yapılmaması, bazal radyografik kayıt alınmaması ve kanamanın hafife alınması sık karşılaşılan hatalardır. Peri-implant hastalıkların erken dönemde saptanması tedavi başarısını belirgin şekilde artırmaktadır. Özellikle peri-implant mukozitis aşamasında müdahale edilmesi kemik kaybının önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (Renvert & Polyzois, 2018).

5. PERİ-İMLANT HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

Peri-implant hastalıkların tedavisi; hastalığın evresine, kemik kaybının derecesine, hastaya ait sistemik ve lokal risk faktörlerine ve implantın prognozuna göre planlanmalıdır. Güncel yaklaşım, biyofilm kontrolünü temel alan ve risk faktörlerinin yönetimini içeren basamaklı bir tedavi modelidir.

Literatür, peri-implant mukozitisin uygun müdahale ile tamamen geri dönüşlü olduğunu; ancak peri-implantitis vakalarında çoğu zaman cerrahi müdahale gereksinimi bulunduğunu göstermektedir (Renvert & Polyzois, 2018; Schwarz et al., 2018).

Peri-İmplant Mukozitis Tedavisi

Peri-implant mukozitis tedavisinde temel amaç inflamasyonun ortadan kaldırılması ve biyofilmin kontrol altına alınmasıdır. Bu aşamada kemik kaybı bulunmadığından non-cerrahi yaklaşımlar genellikle yeterlidir.

Mekanik Debridman

Mekanik debridman tedavinin temelini oluşturur. İmplant yüzeyine zarar vermeden biyofilmin uzaklaştırılması hedeflenir. Titanyum küretler, karbon fiber aletler ve implant uyumlu ultrasonik uçlar tercih edilebilir. Hava-abraziv sistemler (özellikle glisin veya eritritol tozu) minimal yüzey hasarı ile etkili biyofilm uzaklaştırma sağlayabilmektedir. Uygulama sırasında implant yüzeyinin pürüzlülüğünün korunması önemlidir.

Antiseptik Destek

Mekanik tedaviye destek olarak klorheksidin gargaralar veya jel formları kullanılabilir. Ancak antiseptik uygulamalar tek başına yeterli değildir. Kimyasal ajanlar biyofilm yükünü azaltabilir fakat mekanik temizlik olmadan kalıcı başarı beklenmemelidir.

Hasta Eğitimi ve İdame

Mukozitis tedavisinin başarısı büyük ölçüde hastanın oral hijyen motivasyonuna bağlıdır. Ara yüz temizliği, implant çevresine uygun fırçalama teknikleri ve düzenli kontrol programı rekürrens riskini azaltır. Düzenli idameye katılmayan hastalarda mukozitisin peri-implantitise progresyon gösterebileceği bildirilmektedir (Rocuzzo et al., 2018).

Peri-İmplantitis Tedavisi

Peri-implantitis tedavisi kemik kaybı varlığı nedeniyle daha kompleks bir yaklaşımdır. Tedavi planı defekt morfolojisi, implant pozisyonu ve hastanın sistemik durumu dikkate alınarak yapılmalıdır.

Başlangıç (Konservatif) Tedavi

Erken evre veya sınırlı kemik kaybı olan vakalarda başlangıç tedavisi olarak uygulanabilir. Mekanik debridman, antiseptik uygulamalar ve bazı durumlarda lokal antibiyotikler kullanılabilir. Ancak literatür, ileri peri-implantitis olgularında konservatif tedavinin tek başına yeterli olmadığını ve genellikle cerrahi müdahale gerektirdiğini bildirmektedir (Renvert & Polyzois, 2018).

Cerrahi Yaklaşım

Cerrahi tedavi enfekte yüzeye doğrudan erişim sağlar ve dekontaminasyonun etkinliğini artırır. Açık flep debridmanında granülasyon dokusu uzaklaştırılır ve implant yüzeyi mekanik olarak temizlenir. Bu yaklaşım genellikle yüzey dekontaminasyonu ile kombine edilir.

Rezektif cerrahi, kemik morfolojisinin düzeltilmesi ve cep derinliğinin azaltılması amacıyla uygulanır. Özellikle horizontal kemik kaybı olan vakalarda tercih edilir. Yumuşak doku adaptasyonu sağlanarak plak retansiyon alanları azaltılmaya çalışılır.

Rejeneratif cerrahi ise vertikal veya kemik içi defektlerde uygulanır. Kemik greftleri ve/veya bariyer membranlar kullanılarak kemik desteğinin yeniden kazanılması hedeflenir. Ancak başarı, defekt morfolojisine ve implant yüzeyinin uygun dekontaminasyonuna bağlıdır (Schwarz et al., 2018).

Yüzey Dekontaminasyonu

Peri-implantitis cerrahisinde en kritik aşama implant yüzeyinin dekontaminasyonudur. Mikro-pürüzlü yüzeyler bakteriyel retansiyon için elverişli olduğundan enfekte yüzeyin tam temizliği zor olabilir. Mekanik dekontaminasyon yöntemleri arasında titanyum küretler, ultrasonik uçlar ve hava-abraziv sistemler yer alır. Hava-abraziv uygulamalar biyofilm uzaklaştırmada etkili olmakla birlikte yüzey hasarının minimal tutulması önemlidir.

Kimyasal dekontaminasyon amacıyla klorheksidin, hidrojen peroksit, sitrik asit veya EDTA gibi ajanlar kullanılabilir. Ancak bu ajanların uzun dönem klinik üstünlüğü konusunda kesin kanıt bulunmamaktadır.

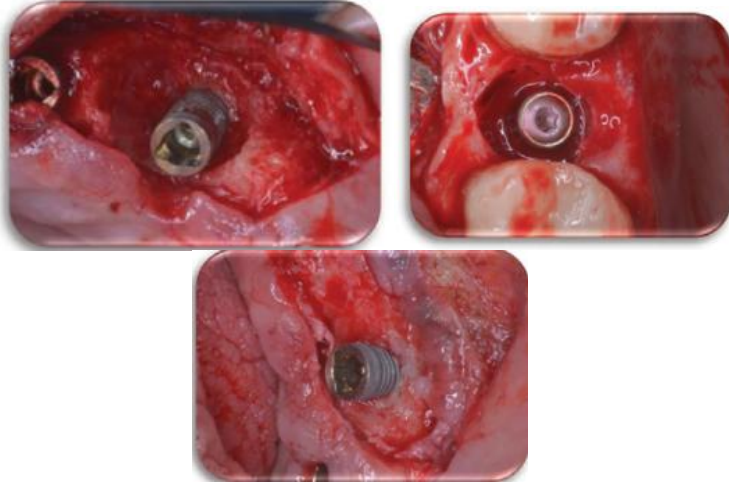
Lazer destekli dekontaminasyon yöntemleri de uygulanabilmektedir. Er:YAG ve diyot lazerlerin bakteri yükünü azaltabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, lazer kullanımının uzun dönem klinik sonuçlara belirgin üstünlük sağladığını gösteren güçlü kanıtlar sınırlıdır.

Güncel literatür, tek bir dekontaminasyon yönteminin tüm vakalar için üstün olduğunu göstermemektedir. Bu nedenle çoğu klinik protokolde mekanik ve

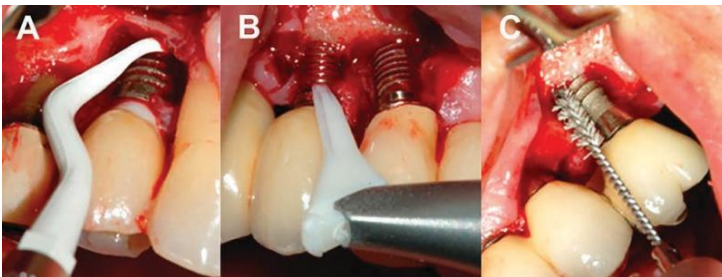
kimyasal yöntemlerin kombine kullanımı tercih edilmektedir (Schwarz et al., 2018).

İdame Tedavisi

Tedavi sonrası uzun dönem başarı düzenli idame programına bağlıdır. Sigara kullanımı, diyabet ve periodontitis öyküsü bulunan hastalarda kontrol aralıkları kısaltılmalıdır. Klinik stabilitenin sağlanması için sondalama derinliği, kanama ve radyografik kemik seviyesi düzenli olarak değerlendirilmelidir (Roccuzzo et al., 2018). Uzun dönem stabilite; yalnızca cerrahi başarının değil, risk faktörlerinin kontrol altına alınmasının ve hasta uyumunun sonucudur.



Şekil 7. Sırasıyla erken-orta-ileri evre periimplantitis görünümü (Pejeva et al., 2008).



Şekil 8. Peri-implantitisin mekanik tedavileri: (a) plastik küretler, (b) hava-abraziv sistem, ve (c) metal fırça (Rokaya et al., 2020).



Şekil 9. 21 numaralı dişte gözlenen peri-implantitis varlığı ve tedavisi (Pejeva et al., 2008).

Klinik Görünüm: Etkilenen 21 numaralı dental implantta kanama gözlenmiştir.

Operasyon Öncesi (Preoperatif): Cerrahi operasyon öncesinde oklüzal yönden alınan klinik görüntüde, 21 numaralı implant çevresindeki kanama odakları kaydedilmiştir.

Radyografik Değerlendirme: Operasyon öncesi alınan röntgen kayıtlarında, implant çevresinde belirgin (anlamlı) bir kemik dokusu kaybı tespit edilmiştir.

Operasyon Sonrası (Postoperatif): Kemik grefti uygulamasından 6 ay sonra alınan kontrol radyografisinde, mevcut kemik defektinin kapandığı ve ortadan kalktığı gözlenmiştir. Cerrahi tedaviden 6 ay sonra alınan klinik görüntü; marjinal diş etindeki iyileşme safhası net bir şekilde izlenmektedir.

6. İDAME VE UZUN DÖNEM TAKİP

Peri-implant hastalıklarının yönetiminde tedavi kadar önemli olan bir diğer unsur düzenli idame programıdır. Literatür, peri-implantitis gelişiminin ve progresyonunun büyük ölçüde biyofilm kontrolü ve düzenli profesyonel bakım ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Rocuzzo et al., 2018). İdame programı bireysel risk profiline göre planlanmalıdır. Sigara kullanımı, diyabet, geçirilmiş periodontitis öyküsü ve yetersiz oral hijyen varlığında kontrol aralıkları kısaltılmalıdır. Genel olarak düşük riskli hastalarda 6 aylık, yüksek riskli hastalarda ise 3–4 aylık kontrol aralıkları önerilmektedir.

Kontrol seanslarında aşağıdaki değerlendirmeler yapılmalıdır:

- Sondalamada kanama
- Sondalama derinliği değişimi
- Supurasyon varlığı
- Radyografik kemik seviyesi
- Plak kontrol dűzeyi

Peri-implant mukozitis erken dűnemde tespit edildiđinde non-cerrahi műdahale ile tamamen kontrol altına alınabilmektedir. Ancak idame eksikliđi, peri-implantitis geliřimi açısından önemli bir risk oluřturmaktadır. Uzun dűnem stabilite; cerrahi tekniđin bařarisından ziyade risk faktörlerinin kontrolű ve hastanın tedaviye uyumu ile dođrudan iliřkilidir.

7. SONUÇ

Peri-implant hastalıklar, implant tedavisinin uzun dűnem bařarisını etkileyen önemli biyolojik komplikasyonlardır. Gűncel sınıflamaya göre peri-implant mukozitis ve peri-implantitis olarak iki ana bařlık altında deđerlendirilen bu hastalıkların erken tanısı prognoz açısından kritik öneme sahiptir. Peri-implant mukozitis geri dnűřűmlű bir durum olup etkin plak kontrolű ve dűzenli idame programı ile bařarılı řekilde yönetilebilir. Peri-implantitis ise progresif kemik kaybı ile seyreden daha kompleks bir patoloji olup çođu vakada cerrahi műdahale gerektirir.

Tedavi bařarısı yalnızca uygulanan cerrahi teknikle deđil; dođru vaka seçimi, risk faktörlerinin kontrolű ve dűzenli idame programı ile műmkűndűr. Bu nedenle implant tedavisi, yerleřtirme ařaması ile sınırlı bir prosedűr deđil, uzun dűnem biyolojik stabilitenin sűrdűrűlebilirliđini hedefleyen bűtűncűl bir tedavi yaklařımı olarak deđerlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., . . . Figuero, E. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*, S286-S291.
- Buser, D., Janner, S. F., Wittneben, J. G., Brägger, U., Ramseier, C. A., & Salvi, G. E. (2012). 10-year survival and success rates of 511 titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a retrospective study in 303 partially edentulous patients. *Clinical implant dentistry and related research*, *14*(6), 839-851.
- Derks, J., Schaller, D., Håkansson, J., Wennström, J., Tomasi, C., & Berglundh, T. (2016). Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: prevalence of peri-implantitis. *Journal of dental research*, *95*(1), 43-49.
- Derks, J., & Tomasi, C. (2015). Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *Journal of Clinical Periodontology*, *42*, S158-S171.
- Fu, J. H., & Wang, H. L. (2020). Breaking the wave of peri-implantitis. *Periodontology 2000*, *84*(1), 145-160.
- Heitz-Mayfield, L. J. (2008). Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *Journal of Clinical Periodontology*, *35*, 292-304.
- Lindhe, J., Meyle, J., & Periodontology, G. D. o. t. E. W. o. (2008). Peri-implant diseases: consensus report of the sixth European workshop on periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, *35*, 282-285.
- Monje, A., Aranda, L., Diaz, K., Alarcón, M., Bagramian, R., Wang, H., & Catena, A. (2016). Impact of maintenance therapy for the prevention of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of dental research*, *95*(4), 372-379.
- Pejeva, E., Papakoca, K., Ambarkova, V., & Todorovska, G. (2008). Marginal bone resorption at dental implant–RTG analysis. *J Dent Probl Solut*, *5*, 001-011.
- Pjetursson, B. E., Thoma, D., Jung, R., Zwahlen, M., & Zembic, A. (2012). A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDP s) after a mean observation period of at least 5 years. *Clinical oral implants research*, *23*, 22-38.
- Renvert, S., & Polyzois, I. (2018). Treatment of pathologic peri-implant pockets. *Periodontology 2000*, *76*(1), 180-190.
- Roccuzzo, M., Layton, D. M., Roccuzzo, A., & Heitz-Mayfield, L. J. (2018). Clinical outcomes of peri-implantitis treatment and supportive care: A systematic review. *Clinical oral implants research*, *29*, 331-350.

- Roccuzzo, M., Roccuzzo, A., Marruganti, C., & Fickl, S. (2023). The importance of soft tissue condition in bone regenerative procedures to ensure long-term peri-implant health. *Periodontology 2000*, *93*(1), 129-138.
- Rokaya, D., Srimaneepong, V., Wisitrasameewon, W., Humagain, M., & Thunyakitpisal, P. (2020). Peri-implantitis update: risk indicators, diagnosis, and treatment. *European Journal of Dentistry*, *14*(04), 672-682.
- Romandini, M., Lima, C., Pedrinaci, I., Araoz, A., Soldini, M. C., & Sanz, M. (2021). Prevalence and risk/protective indicators of peri-implant diseases: A university-representative cross-sectional study. *Clinical oral implants research*, *32*(1), 112-122.
- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*, S246-S266.
- Tavelli, L., Barootchi, S., Akhondi, S., Tseng, E. S. C., Garcia-Valenzuela, F. S., Urban, I. A., & Wang, H. L. (2025). Long-term stability of soft tissue augmentative procedures at implant sites. *Periodontology 2000*.
- Wennström, J. L., & Derks, J. (2012). Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability? *Clinical oral implants research*, *23*, 136-146.



BÖLÜM 40

Otomatik Beyin Segmentasyonu: volBrain Web Tabanlı Analiz Sistemi

Berna Dođan¹

1. Nörogörüntüleme Otomatik Segmentasyonun Önemi

Klinik uygulamalar ve araştırma ortamlarında üretilen manyetik rezonans görüntüleme (MRI) verilerinin hacmi son yıllarda belirgin biçimde artmıştır. Gelişmiş görüntüleme tekniklerinin yaygınlaşması, çok merkezli çalışmaların çoğalması ve longitudinal veri setlerinin genişlemesi, analiz edilmesi gereken büyük ölçekli nörogörüntüleme verilerinin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bu durum, yalnızca görsel değerlendirmeye dayalı yaklaşımların ötesine geçilmesini ve güvenilir, tekrarlanabilir ve nicel analiz yöntemlerinin kullanılmasını zorunlu kılmaktadır (Manjón & Coupé, 2016).

Beyin segmentasyonu, bu nicel analiz sürecinin temel bileşenlerinden biridir. Otomatik ve güvenilir segmentasyon araçları; beyin gelişiminin değerlendirilmesi, yaşlanmaya bağlı değişimlerin izlenmesi ve nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok nörolojik durumun karakteristik yapısal örüntülerinin ortaya konulması açısından kritik öneme sahiptir. Manuel segmentasyon yöntemleri yüksek doğruluk sağlasa da zaman alıcı olmaları ve gözlemciye bağlı değişkenlik göstermeleri nedeniyle geniş veri setlerinde uygulanabilirlikleri sınırlıdır (Manjón & Coupé, 2016).

Son yıllarda, doğrusal olmayan uzaysal çarpıtma teknikleri ve çoklu atlas tabanlı etiket birleştirme (multi-atlas label fusion) yöntemleri önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Bu yaklaşımlar, referans atlaslardan elde edilen yapısal bilgilerin hedef görüntülere aktarılmasına ve farklı atlaslardan gelen etiketlerin istatistiksel olarak birleştirilmesine dayanmaktadır. Böylece daha doğru ve güvenilir segmentasyon sonuçları elde edilebilmektedir (Manjón & Coupé, 2016).

Bu bağlamda geliştirilen volBrain sistemi, çoklu atlas etiket birleştirme teknolojisini temel alan, tamamen otomatik ve kısa sürede ayrıntılı hacimsel bilgi sağlayabilen bir beyin analiz çerçevesi sunmaktadır. Web tabanlı yapısı sayesinde bilimsel topluluk tarafından ücretsiz olarak erişilebilen bu sistem, farklı detay seviyelerinde volumetrik analiz imkânı sağlamaktadır (Manjón & Coupé, 2016).

2. Beyin Analizinde Otomatik Yaklaşımların Gelişimi

MRI tabanlı beyin analizi, birçok nörolojik hastalığın tanı ve izlem süreçlerinde objektif ölçümler sunma potansiyeline sahiptir. Özellikle beyin

¹ Arş. Gör. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye, Orcid: 0000-0002-9232-359X

yapılarının hacimsel değerlendirilmesi, hastalıkların biyolojik temelini ve ilerleyişini anlamada giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Görüntüleme teknolojilerinin gelişmesi ve çok merkezli çalışmaların artması, analiz edilmesi gereken nörogörüntüleme verisinin miktarını belirgin biçimde artırmıştır. Bu durum, “Büyük Veri” yaklaşımı çerçevesinde daha hızlı, güvenilir ve standartlaştırılmış analiz yöntemlerine duyulan ihtiyacı ortaya koymuştur (Van Horn & Toga, 2014).

Uzun yıllar boyunca belirli beyin yapılarının doğru değerlendirilmesi için manuel segmentasyon yöntemi tercih edilmiştir. Ancak bu yaklaşımın zaman alıcı olması ve uygulayıcıya bağlı değişkenlik göstermesi, özellikle klinik ortamda yaygın kullanımını sınırlandırmıştır. Bu nedenle son yıllarda otomatik segmentasyon yöntemleri yoğun araştırma konusu haline gelmiştir (Manjón & Coupé, 2016).

Beyin segmentasyonu farklı düzeylerde ele alınmaktadır. İlk aşamada, beyin dokusunun kafatası ve beyin dışı yapılardan ayrılması ve toplam beyin hacminin belirlenmesi amaçlanır. Bu işlem literatürde “kafatası soyma” ya da “intrakraniyal boşluk çıkarımı” olarak adlandırılmaktadır. Bu amaçla geliştirilen araçlar arasında FSL yazılım paketindeki BET aracı (Smith, 2002) ve Beyin Yüzey Çıkarıcı yöntemi (Sandor & Leahy, 2002) yer almaktadır. Ayrıca bazı yazılım paketlerinde, beyin yoğunluklarının istatistiksel olarak modellenmesi yoluyla dolaylı biçimde beyin hacmi hesaplanabilmektedir (Ashburner & Friston, 2005; Nenadic et al., 2010). Daha sonraki çalışmalar, bu işlemin daha hızlı ve doğru yapılabilmesi için geliştirilmiş yöntemler sunmuştur (Manjón et al., 2014).

Segmentasyonun bir diğer düzeyi, beyin dokusunun temel bileşenleri olan gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısının sınıflandırılmasını kapsamaktadır. Bu amaçla farklı istatistiksel modelleme ve kümeleme yaklaşımları geliştirilmiştir (Ahmed et al., 2002; Wells et al., 1996). Bu yöntemlerde genellikle daha önce oluşturulmuş uzamsal olasılık haritalarından yararlanılmaktadır (Ashburner & Friston, 2005). Ancak bu teknikler çoğunlukla her bir görüntü biriminin belirli bir dokuya ait olma olasılığını hesaplamakta, o birim içindeki gerçek doku oranını doğrudan belirlememektedir. Bu nedenle, bir görüntü birimi içinde birden fazla dokunun birlikte bulunabileceğini dikkate alan kısmi hacim yaklaşımları geliştirilmiştir (Manjón, Tohka, & Robles, 2010; Tohka, Zijdenbos, & Evans, 2004).

Toplam gri ve beyaz madde miktarının ölçülmesi önemli bir biyobelirteç olmakla birlikte, bazı nörolojik hastalıklar erken dönemde bölgesel değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle belirli beyin bölgelerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Yarımkürelerin ve belirli bölümlerin otomatik olarak ayrılması için başlangıçta doğrusal hizalama teknikleri kullanılmıştır (Brunner, 1991; Prima, Ourselin, & Ayache, 2002; Sun & Sherrah, 1997). Ancak beynin doğal asimetrisi nedeniyle bu yöntemlerin sınırlı

kalabildiği gösterilmiştir (Zhao et al., 2010). Günümüzde daha gelişmiş yöntemler doğrusal olmayan kayıt tekniklerine ve yapı temelli modellemelere dayanmaktadır (Hata et al., 2000; Maes et al., 1999; Mangin et al., 2004). Özellikle çoklu atlas ve etiket birleştirme yaklaşımları, farklı referans verilerini bir araya getirerek daha güvenilir segmentasyon sonuçları elde edilmesini sağlamaktadır (Coupé et al., 2011; Romero et al., 2015).

Daha ince ölçekli analizler, özellikle Alzheimer hastalığı gibi patolojilerde önem taşımaktadır. Örneğin hipokampus ve lateral ventrikül hacimleri erken dönem biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır (Coupé et al., 2012). Bu yapıların segmentasyonu için deforme edilebilir modeller ve atlas tabanlı yöntemler geliştirilmiştir (Barnes et al., 2008; Chupin et al., 2007; Collins et al., 1995; Shen et al., 2002). Çoklu atlas etiket birleştirme teknikleri, kayıt hatalarından kaynaklanan yanlış etiketlemeyi azaltması nedeniyle yaygın kabul görmüştür (Collins & Pruessner, 2010; Heckemann et al., 2006; Lötjönen et al., 2010; Rohlfing et al., 2004).

Bu metodolojik gelişmeler doğrultusunda, hacimsel beyin analizini otomatik olarak gerçekleştiren çeşitli yazılım sistemleri geliştirilmiştir. SPM yazılımı (Ashburner & Friston, 2005) global doku değişikliklerinin analizinde yaygın olarak kullanılmakta; VBM uzantısı bölgesel atrofi değerlendirmesine olanak sağlamaktadır. FSL paketi (Jenkinson et al., 2012) ve FIRST aracı (Patenaude et al., 2011) özellikle subkortikal segmentasyon için tercih edilmektedir. Benzer şekilde FreeSurfer işlem hattı (Fischl et al., 2002), hacimsel segmentasyon ve kortikal yüzey analizinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu araçların başarısı, hem doğruluk düzeyleri hem de araştırmacılara ücretsiz olarak sunulmaları ile ilişkilidir.

3. volBrain Web Tabanlı Analiz Sisteminin Yapısı ve Çalışma Prensipleri

Manyetik rezonans görüntü analizine yönelik geliştirilen işlem hatlarının büyük bölümü, indirilmeyi, kurulumu ve belirli bir yapılandırma sürecini gerektiren yazılım paketleri şeklinde sunulmaktadır. Bu süreç çoğu zaman teknik bilgi ve deneyim gerektirmekte; ayrıca yüksek hesaplama kapasitesine sahip donanım altyapısı ihtiyacı doğurmaktadır. Bu gereksinimler, özellikle klinik ortamda çalışan kullanıcılar için önemli bir engel oluşturabilmektedir.

volBrain sistemi, bu sınırlılıkları ortadan kaldırmak amacıyla web tabanlı bir hizmet modeli ile tasarlanmıştır. Sistem, herhangi bir yerel kurulum ya da gelişmiş hesaplama altyapısı gerektirmeden, internet üzerinden erişilebilen bir otomatik hacimsel analiz hizmeti sunmaktadır. Bu yaklaşım, “Hizmet Olarak Yazılım” modeli çerçevesinde çalışmakta ve analiz işlemleri uzaktaki sunucular üzerinde gerçekleştirilmektedir. Böylece kullanıcı tarafında yalnızca veri yükleme ve sonuçların indirilmesi aşamaları yer almakta; işlem süreci arka planda otomatik olarak yürütülmektedir.

Sisteme erişim için kullanıcıların temel kimlik bilgileri ile kayıt olmaları gerekmektedir. Platform, anonimleştirilmiş T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerinin yüklenmesini kabul etmektedir. Gönderilen veriler sunucu tarafında işleme alınmakta ve hesaplama yükü merkezi bir sistem tarafından dağıtılmaktadır. Analiz tamamlandığında sonuçlar kullanıcıya elektronik posta yoluyla iletilmektedir.

volBrain tarafından üretilen çıktı, hacimsel ölçümleri ve yapısal asimetri oranlarını içeren rapor formatındadır. Sonuçlar hem PDF hem de tablo formatında sunulmakta; böylece klinik değerlendirme ve araştırma amaçlı istatistiksel analizler için uygun veri yapısı sağlanmaktadır. Kullanıcının yaş ve cinsiyet bilgilerini belirtmesi durumunda, elde edilen hacimler normatif referans değerlerle karşılaştırılmakta ve popülasyon temelli normal sınırlar rapora eklenmektedir. Bu referans değerler, geniş yaş aralığını kapsayan sağlıklı bireylerden elde edilmiş veri setlerine dayanmaktadır.

Bunun yanı sıra sistem, farklı uzaysal düzlemlerde oluşturulmuş segmentasyon sonuçlarını içeren görüntü dosyalarının indirilmesine de olanak tanımaktadır. Bu özellik, araştırmacıların kalite kontrol yapabilmelerine ve ileri düzey analizler gerçekleştirebilmesine imkan sağlamaktadır.

4. volBrain Platformunun Kullanımı

Bir önceki bölümde volBrain sisteminin teknik yapısı ve hizmet modeli açıklanmıştır. Bu bölümde ise platformun kullanıcı tarafından nasıl kullanıldığı, analiz sürecinin hangi adımlarla yürütüldüğü ve işlem sırasının nasıl ilerlediği ele alınmaktadır.

volBrain platformunu kullanabilmek için öncelikle sistem üzerinde kullanıcı kaydı oluşturulması gerekmektedir. Kayıt işlemi, geçerli bir e-posta adresi, ad-soyad ve kurum bilgisi girilerek gerçekleştirilir. Kayıt tamamlandıktan sonra kullanıcıya doğrulama e-postası gönderilmekte ve hesap aktivasyonu sağlanmaktadır. Aktivasyon sonrasında kullanıcı, kişisel paneline erişim sağlayarak analiz sürecini başlatabilmektedir.

Kullanıcı paneline giriş yapıldıktan sonra ilk adım, gerçekleştirilecek analize uygun modülün seçilmesidir. Platform, farklı klinik ve araştırma amaçlarına yönelik çeşitli analiz arayüzleri sunmaktadır. Seçilecek modülün veri gereksinimleri dikkatle incelenmeli; bazı modüllerin yalnızca T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerini kabul ettiği, bazı gelişmiş modüllerin ise ek sekanslar talep edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygun analiz arayüzü seçildikten sonra görüntü yükleme aşamasına geçilir. Bu aşamada anonimleştirilmiş manyetik rezonans görüntü dosyası sisteme yüklenir. Veri gizliliği açısından hasta kimlik bilgilerini içeren başlık verilerinin temizlenmiş olması gerekmektedir. Görüntünün teknik kalitesi, segmentasyon

doğruluğunu doğrudan etkilediğinden; yüksek çözünürlüklü, artefakt içermeyen ve tam beyin kapsamı sağlayan sekansların tercih edilmesi önerilmektedir.

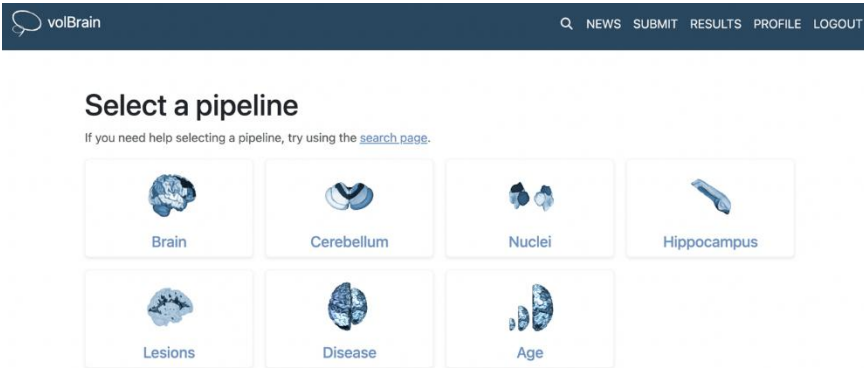
Görüntü yüklemesini takiben kullanıcıdan demografik bilgiler (özellikle yaş ve cinsiyet) talep edilmektedir. Bu bilgiler zorunlu olmamakla birlikte, hacimsel ölçümlerin normatif referans aralıkları ile karşılaştırılabilmesi açısından önemlidir. Demografik veriler girildikten sonra analiz süreci başlatılır.

Analiz başlatıldığında tüm işlem adımları otomatik olarak sunucu tarafında yürütülmektedir. Kullanıcının bu aşamada herhangi bir teknik müdahalesi söz konusu değildir. Sistem ön işleme adımlarını gerçekleştirir; görüntü yoğunluğu düzeltilmesi, beyin dokusunun beyin dışı yapılardan ayrılması ve uzaysal hizalama işlemleri tamamlandıktan sonra seçilen modüle uygun segmentasyon algoritmaları uygulanır. Bu süreç sonunda hacimsel ölçümler hesaplanır ve yapısal asimetri oranları belirlenir.

Analiz süresi sistem yoğunluğuna ve yüklenen verinin özelliklerine bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle kısa sürede tamamlanmaktadır. İşlem tamamlandığında kullanıcıya kayıtlı e-posta adresi üzerinden bilgilendirme yapılır. Kullanıcı, kişisel paneli aracılığıyla sonuç dosyalarına erişebilir ve raporları indirebilir.

5. volBrain Platformunda Sunulan Analiz Modülleri ve Arayüz İçeriği

volBrain platformuna giriş yapıldıktan sonra kullanıcı, analiz başlatmadan önce uygun işlem hattını seçmek üzere modül seçim ekranı ile karşılaşmaktadır (Şekil 1). Programın arayüzü, farklı anatomik yapılar ve klinik hedeflere yönelik çeşitli analiz modüllerini içermektedir. Bu modül seçimi, analiz sürecinin kapsamını ve üretilecek çıktı parametrelerini doğrudan belirlemektedir. Kullanıcı, çalışmanın amacına uygun pipeline'ı seçerek ilgili segmentasyon ve hacimsel analiz sürecini başlatmaktadır.



Şekil 1. volBrain platformunda analiz modülü (pipeline) seçim arayüzü

volBrain platformu, nörogörüntüleme alanındaki hızlı gelişmelere paralel olarak sürekli güncellenen, dinamik bir yapıya sahiptir. Platformun en dikkat çekici özelliklerinden biri, kullanıcıya sunduğu 7 ana analiz modülü (pipeline) üzerinden çok geniş bir anatomik ve klinik spektrumda veri sunabilmesidir. Aşağıda platformda sunulan analiz modülleri ve bu modüllerin sağladığı başlıca çıktılar sistematik olarak ele alınmaktadır.

Brain Modülü

Brain modülü, volBrain platformunun temel ve en kapsamlı analiz hattıdır. Bu modül, 3 boyutlu T1-ağırlıklı manyetik rezonans görüntüsünü girdi olarak kullanarak tam beyin segmentasyonunu gerçekleştirmektedir. İşlem hattı, öncelikle intrakraniyal boşluğun belirlenmesi ve beyin dokusunun beyin dışı yapılardan ayrılması ile başlamaktadır. Ardından beyin dokusu farklı yapısal düzeylerde ayrıştırılmaktadır.

Bu modül kapsamında gerçekleştirilen segmentasyon üç ana düzeyde ele alınabilir. İlk düzeyde doku segmentasyonu yapılmakta; gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı ayrı ayrı tanımlanmaktadır. İkinci düzeyde makro-anatomik yapılar segment edilmektedir; serebrum, serebellum ve beyin sapı gibi ana yapılar bu kapsamda değerlendirilir. Üçüncü düzeyde ise kortikal ve subkortikal bölgeler ayrıntılı biçimde etiketlenmekte ve çok sayıda anatomik yapı için hacimsel ölçüm üretilmektedir.

Brain modülü, toplam intrakraniyal hacmin hesaplanmasına olanak sağlaması açısından özellikle önemlidir. Bu parametre, bireyler arası hacim karşılaştırmalarında kafa büyüklüğünden kaynaklanan varyasyonu kontrol etmek için kullanılmaktadır. Ayrıca sağ ve sol hemisfer yapılarına ait hacimler ayrı ayrı hesaplanmakta ve yapısal asimetri analizine imkân tanımaktadır.

Bu modül, global beyin atrofisinin değerlendirilmesi, nörodejeneratif hastalıkların hacimsel takibi, yaşa bağlı hacim değişikliklerinin incelenmesi ve araştırma amaçlı morfometrik analizlerde yaygın olarak tercih edilmektedir. Platform içindeki diğer modüller daha spesifik anatomik hedeflere odaklanırken, Brain modülü tüm beyin düzeyinde bütüncül bir hacimsel değerlendirme sağlamaktadır.

Cerebellum Modülü

Cerebellum modülü, serebellar yapının ayrıntılı morfometrik değerlendirilmesine odaklanan özel bir segmentasyon işlem hattıdır. Bu modül, üç boyutlu T1-ağırlıklı manyetik rezonans görüntüsünü kullanarak serebellumu supratentoryal beyin dokusundan ayırmakta ve lobüler düzeyde ayrıntılı anatomik segmentasyon gerçekleştirmektedir. Analiz sürecinde serebellar hemisferler ve orta hat yapıları ayrı ayrı tanımlanmakta, serebellar gri madde ve beyaz madde bileşenleri hacimsel olarak hesaplanmaktadır. Bununla birlikte

modül, serebellumu klasik anatomik lobülasyon sistemine uygun biçimde anterior, posterior ve flokkülönodüler lob bileşenleri çerçevesinde alt bölümlere ayırmaktadır. Bu kapsamda Lobules I–II, III, IV ve V anterior lobu; Lobule VI, Crus I ve Crus II ile Lobules VIIIB, VIIIA, VIIIB ve IX posterior lobu; Lobule X ise flokkülönodüler bölgeyi temsil edecek şekilde segment edilmektedir. Her bir lobül için toplam hacim ile sağ ve sol hemisfer hacimleri ayrı ayrı hesaplanmakta ve hemisferler arası asimetri oranı belirlenmektedir. Bu ayrıntılı lobüler segmentasyon, serebellumun yalnızca motor koordinasyonla değil, bilişsel ve duygusal süreçlerle ilişkili alt sistemlerinin de nicel olarak değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Özellikle posterior lob ve Crus bölgelerindeki hacimsel değişiklikler bilişsel ağlarla ilişkilendirilirken, anterior lob bileşenleri daha çok sensörimotor işlevlerle bağlantılıdır. Bu nedenle Cerebellum modülü, herediter ataksiler, dejeneratif serebellar hastalıklar, posterior fossa patolojileri ve serebellar-bilişsel sendromların değerlendirilmesinde hacimsel analiz sunmaktadır.

Nuclei Modülü

Nuclei modülü, derin gri madde yapılarının ve özellikle talamik çekirdek kompleksinin ayrıntılı hacimsel analizine odaklanan ileri düzey bir segmentasyon işlem hattıdır. Bu modül, üç boyutlu T1-ağırlıklı manyetik rezonans görüntüsünü kullanarak talamusu ve ilişkili subkortikal çekirdekleri yüksek çözünürlüklü anatomik atlalara dayalı olarak alt bileşenlerine ayırmaktadır. Global talamus hacminin hesaplanmasının ötesinde, talamus ventral, dorsal ve intralaminar çekirdek gruplarına ayrıştırılmakta ve her bir çekirdek için ayrı hacim ölçümleri üretilmektedir.

Segmentasyon kapsamında anterior ventral çekirdek (AVN), ventral anterior çekirdek (VAN), ventral lateral anterior (VLAN) ve ventral lateral posterior (VLPN) çekirdekler, ventral posterior lateral çekirdek (VPLN), pulvinar çekirdeği (PN), lateral ve medial genikulat çekirdekler (LGN ve MGN), centromedian çekirdek (CN), mediodorsal çekirdek (MN), habenular çekirdek (HN), mammillothalamic tract ile ilişkili çekirdek yapılar (MTN) ve intermediate space nuclei (ISN) ayrı ayrı tanımlanmaktadır. Bu ayrıntılı alt bölümlendirme, talamusu yalnızca tek bir hacimsel yapı olarak değil, fonksiyonel alt ağlara karşılık gelen çekirdek kompleksleri düzeyinde değerlendirme olanağı sağlamaktadır.

Her bir çekirdek için toplam hacim (cm³), intrakraniyal hacme normalize edilmiş yüzde değer, sağ ve sol hemisfer hacimleri ve asimetri indeksi hesaplanmaktadır. Böylece hem bilateral hacim karşılaştırması hem de lateralizasyon analizi yapılabilmektedir. Özellikle pulvinar, mediodorsal ve genikulat çekirdekler gibi bilişsel ve duysal entegrasyonla ilişkili yapılarda ortaya çıkabilecek hacim değişiklikleri, bu modül sayesinde nicel olarak saptanabilmektedir.

Talamik çekirdeklerin ayrıntılı segmentasyonu; Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, epilepsi, şizofreni, majör depresif bozukluk ve nörogelişimsel hastalıklar gibi birçok klinik durumda önem taşımaktadır. Ayrıca görsel ve işitsel yollarla ilişkili lateral ve medial genikulat çekirdeklerin hacimsel değerlendirilmesi, duyu yollarına ait patolojilerin araştırılmasında ek bilgi sağlayabilmektedir. Bu yönüyle Nuclei modülü, global beyin volumetrisinin ötesine geçerek talamo-kortikal ve talamo-subkortikal ağların morfolometrik analizine olanak tanımaktadır.

Hippocampus Modülü

Hippocampus modülü, medial temporal lobun en kritik yapılarından biri olan hipokampusun ayrıntılı hacimsel ve alt alan segmentasyonunu gerçekleştirmek üzere tasarlanmış özel bir analiz hattıdır. Bu modül, üç boyutlu T1-ağırlıklı manyetik rezonans görüntüsünü temel alarak hipokampusu çevre dokulardan ayırmakta ve yalnızca toplam hipokampal hacmi değil, aynı zamanda subfield düzeyinde morfolometrik değerlendirme yapmaktadır. Segmentasyon sürecinde sağ ve sol hipokampus ayrı ayrı analiz edilmekte, toplam hacim, normalize edilmiş hacim ve hemisferler arası asimetri indeksi hesaplanmaktadır.

Hippocampus modülünde iki farklı etiketleme protokolü bulunmaktadır: Winterburn ve Kulaga-Yoskovitz delineasyon yaklaşımları. Bu iki protokol, hipokampal alt alanların anatomik ayrıntı düzeyi açısından farklılık göstermektedir. Winterburn protokolü daha ayrıntılı bir segmentasyon sunarak hipokampusu beş alt bölüme ayırmaktadır. Bu yaklaşımda Cornu Ammonis alanı CA1 ayrı olarak tanımlanmakta; CA2 ve CA3 birlikte gruplanmakta; CA4 ile gyrus dentatus (DG) kompleks bir alt alan olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca stratum radiatum/stratum lacunosum/stratum moleculare (SR/SL/SM) katmanları ayrı bir segment olarak tanımlanmakta ve subikulum bağımsız bir yapı olarak etiketlenmektedir. Bu ayrıntılı sınıflandırma, özellikle erken nörodejeneratif değişikliklerin alt alan düzeyinde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Kulaga-Yoskovitz protokolü ise daha sadeleştirilmiş bir segmentasyon yaklaşımı sunmakta ve hipokampusu üç ana alt bölüme ayırmaktadır. Bu modelde CA1, CA2 ve CA3 birlikte değerlendirilmekte; CA4 ve gyrus dentatus birleşik bir kompleks olarak tanımlanmakta; subikulum ise bağımsız bir alt alan olarak raporlanmaktadır. Daha az alt bölümlendirme içeren bu yaklaşım, klinik pratikte daha stabil ve tekrarlanabilir hacimsel ölçümler elde edilmesini amaçlamaktadır.

Her iki protokolde de alt alan hacimleri ayrı ayrı raporlanmakta, sağ ve sol hemisfer karşılaştırmaları yapılmakta ve asimetri indeksleri hesaplanmaktadır. Böylece hipokampal lateralizasyon analizi mümkün olmakta; özellikle temporal lob epilepsisi, hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalığının erken evrelerinde görülen alt alan spesifik atrofi paternleri nicel olarak değerlendirilebilmektedir. Özellikle CA1 bölgesinin nörodejeneratif süreçlere duyarlılığı, dentat girusun

nöroenez ile ilişkisi ve subkulumun limbik ağlarla bağlantısı göz önüne alındığında, subfield düzeyindeki hacim ölçümleri klinik ve araştırma açısından yüksek önem taşımaktadır.

Bu yönüyle Hippocampus modülü, yalnızca toplam hipokampal volumetri sunan klasik analizlerin ötesine geçmekte ve hipokampal mikroyapısal organizasyonu makro düzeyde yansıtan, alt alan temelli bir morfometrik değerlendirme sağlamaktadır.

Lesions Modülü

Lesions modülü, patolojik lezyon alanlarının otomatik segmentasyonunu hedefleyen özel bir analiz hattıdır. Bu modül, özellikle beyaz madde lezyonları veya fokal patolojik alanların hacimsel büyüklüğünü belirlemeye yöneliktir.

Segmentasyon sonucunda lezyonların toplam hacmi hesaplanmakta ve bu hacimlerin toplam beyin hacmine oranı belirlenebilmektedir. Bu yaklaşım, özellikle multipl skleroz, vasküler lezyonlar ve demiyelinizan süreçlerin izlenmesinde nicel veri sağlamaktadır.

Disease Modülü

Disease modülü, hacimsel ölçümlerin belirli klinik kategoriler çerçevesinde yorumlanmasına yönelik tasarlanmış bir analiz hattıdır. Bu modül, elde edilen yapısal hacimleri hastalık odaklı referans modeller ile ilişkilendirebilmekte ve yorumlamayı kolaylaştıran ek göstergeler sunabilmektedir.

Bu yaklaşım, hacimsel verilerin yalnızca morfometrik bir ölçüm olarak değil, klinik karar destek sürecinin bir bileşeni olarak değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Age Modülü

Age modülü, hacimsel ölçümlerin yaşa bağlı normatif dağılımlar ile karşılaştırılmasını sağlamaktadır. Kullanıcının yaş bilgisi doğrultusunda ölçümler, ilgili yaş grubundaki sağlıklı bireylerin referans aralıkları içinde konumlandırılmaktadır.

Bu modül, fizyolojik yaşlanma ile patolojik hacim kaybının ayırımında yardımcı olmakta ve bireyin yaş grubuna göre hacimsel konumunu nicel olarak ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

- Ahmed, M. N., Yamany, S. M., Mohamed, N., Farag, A. A., & Moriarty, T. (2002). A modified fuzzy c-means algorithm for bias field estimation and segmentation of MRI data. *IEEE transactions on medical imaging*, 21(3), 193-199.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839-851.
- Barnes, J., Foster, J., Boyes, R. G., Pepple, T., Moore, E., Schott, J. M., Frost, C., Scahill, R. I., & Fox, N. C. (2008). A comparison of methods for the automated calculation of volumes and atrophy rates in the hippocampus. *Neuroimage*, 40(4), 1655-1671.
- Brummer, M. E. (1991). Hough transform detection of the longitudinal fissure in tomographic head images. *IEEE transactions on medical imaging*, 10(1), 74-81.
- Chupin, M., Mukuna-Bantumbakulu, A. R., Hasboun, D., Bardinet, E., Baillet, S., Kinkingnéhun, S., Lemieux, L., Dubois, B., & Garnero, L. (2007). Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: Method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 34(3), 996-1019.
- Collins, D. L., Holmes, C. J., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1995). Automatic 3-D model-based neuroanatomical segmentation. *Human brain mapping*, 3(3), 190-208.
- Collins, D. L., & Pruessner, J. C. (2010). Towards accurate, automatic segmentation of the hippocampus and amygdala from MRI by augmenting ANIMAL with a template library and label fusion. *Neuroimage*, 52(4), 1355-1366.
- Coupé, P., Eskildsen, S. F., Manjón, J. V., Fonov, V. S., Collins, D. L., & Initiative, A. s. D. N. (2012). Simultaneous segmentation and grading of anatomical structures for patient's classification: application to Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 59(4), 3736-3747.
- Coupé, P., Manjón, J. V., Fonov, V., Pruessner, J., Robles, M., & Collins, D. L. (2011). Patch-based segmentation using expert priors: Application to hippocampus and ventricle segmentation. *Neuroimage*, 54(2), 940-954.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., Van Der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., & Klaveness, S. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341-355.
- Hata, Y., Kobashi, S., Hirano, S., Kitagaki, H., & Mori, E. (2000). Automated segmentation of human brain MR images aided by fuzzy information

- granulation and fuzzy inference. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part C (Applications and Reviews)*, 30(3), 381-395.
- Heckemann, R. A., Hajnal, J. V., Aljabar, P., Rueckert, D., & Hammers, A. (2006). Automatic anatomical brain MRI segmentation combining label propagation and decision fusion. *Neuroimage*, 33(1), 115-126.
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). Fsl. *Neuroimage*, 62(2), 782-790.
- Lötjönen, J. M., Wolz, R., Koikkalainen, J. R., Thurfjell, L., Waldemar, G., Soininen, H., Rueckert, D., & Initiative, A. s. D. N. (2010). Fast and robust multi-atlas segmentation of brain magnetic resonance images. *Neuroimage*, 49(3), 2352-2365.
- Maes, F., Van Leemput, K., DeLisi, L. E., Vandermeulen, D., & Suetens, P. (1999). Quantification of cerebral grey and white matter asymmetry from MRI. International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention,
- Mangin, J.-F., Riviere, D., Cachia, A., Duchesnay, E., Cointepas, Y., Papadopoulos-Orfanos, D., Scifo, P., Ochiai, T., Brunelle, F., & Régis, J. (2004). A framework to study the cortical folding patterns. *Neuroimage*, 23, S129-S138.
- Manjón, J. V., & Coupé, P. (2016). volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform*, 10, 30.
<https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>
- Manjón, J. V., Eskildsen, S. F., Coupé, P., Romero, J. E., Collins, D. L., & Robles, M. (2014). Nonlocal intracranial cavity extraction. *International journal of biomedical imaging*, 2014(1), 820205.
- Manjón, J. V., Tohka, J., & Robles, M. (2010). Improved estimates of partial volume coefficients from noisy brain MRI using spatial context. *Neuroimage*, 53(2), 480-490.
- Nenadic, I., Smesny, S., Schlösser, R. G., Sauer, H., & Gaser, C. (2010). Auditory hallucinations and brain structure in schizophrenia: voxel-based morphometric study. *The British Journal of Psychiatry*, 196(5), 412-413.
- Patenaude, B., Smith, S. M., Kennedy, D. N., & Jenkinson, M. (2011). A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*, 56(3), 907-922.
- Prima, S., Ourselin, S., & Ayache, N. (2002). Computation of the mid-sagittal plane in 3-D brain images. *IEEE transactions on medical imaging*, 21(2), 122-138.

- Rohlfing, T., Brandt, R., Menzel, R., & Maurer Jr, C. R. (2004). Evaluation of atlas selection strategies for atlas-based image segmentation with application to confocal microscopy images of bee brains. *Neuroimage*, *21*(4), 1428-1442.
- Romero, J. E., Manjón, J. V., Tohka, J., Coupé, P., & Robles, M. (2015). NABS: non-local automatic brain hemisphere segmentation. *Magnetic resonance imaging*, *33*(4), 474-484.
- Sandor, S., & Leahy, R. (2002). Surface-based labeling of cortical anatomy using a deformable atlas. *IEEE transactions on medical imaging*, *16*(1), 41-54.
- Shen, D., Moffat, S., Resnick, S. M., & Davatzikos, C. (2002). Measuring size and shape of the hippocampus in MR images using a deformable shape model. *Neuroimage*, *15*(2), 422-434.
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*, *17*(3), 143-155.
- Sun, C., & Sherrah, J. (1997). 3D symmetry detection using the extended Gaussian image. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, *19*(2), 164-168.
- Tohka, J., Zijdenbos, A., & Evans, A. (2004). Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI. *Neuroimage*, *23*(1), 84-97.
- Van Horn, J. D., & Toga, A. W. (2014). Human neuroimaging as a “Big Data” science. *Brain Imaging and Behavior*, *8*(2), 323-331.
- Wells, W. M., Grimson, W. E. L., Kikinis, R., & Jolesz, F. A. (1996). Adaptive segmentation of MRI data. *IEEE transactions on medical imaging*, *15*(4), 429-442.
- Zhao, L., Ruotsalainen, U., Hirvonen, J., Hietala, J., & Tohka, J. (2010). Automatic cerebral and cerebellar hemisphere segmentation in 3D MRI: adaptive disconnection algorithm. *Medical image analysis*, *14*(3), 360-372.



BÖLÜM 41

Koroner Bypass Cerrahisinde Uygulanan Safenektominin Komplikasyonları

Meral Ekim¹ & Hasan Ekim²

Giriş

Günümüzde koroner bypass cerrahisi (KABG) en sık uygulanan cerrahi girişimler arasındadır. Bilateral internal torasik arterlerin hatta radial arterin tam arteriyel revaskülarizasyon nedeniyle artan kullanımına rağmen vena safena magna, KABG için en sık kullanılan bypass grefti olmaya devam etmektedir. Bazen, vena safena magnanın çıkarıldığı ekstremitelerde gelişen yara yeri komplikasyonları hastanın hastanede kalış süresini uzatabilir ve nadiren uzvu kurtarmak için revaskülarizasyonla birlikte kapsamlı debridman ve plastik cerrahi prosedürleri gerektirebilir. Bu komplikasyonlar günlük aktiviteye dönüşte gecikmelere ve psikolojik travmaya yol açabilir (1). Bu nedenle, safenektomi sonucu gelişen komplikasyonlarının önlenmesi ve gecikmeden tedavisi önemlidir.

Safen ven grefti kullanılan hastalarda, yüzeysel venöz akımın işlevini derin venler üstlendiklerinden dolayı o ekstremitelerde venöz akımın hızı artar (2). Bundan dolayı safenektomi sonrasında postoperatif birinci haftada klinik olarak venöz yetersizlik bulguları görülebilir. Ancak, genellikle anlamlı bir venöz yetmezlik gelişmez ise de önceden venöz veya lenfatik yetmezlik olanlarda veya safenektomi esnasında venöz veya lenfatik hasar gelişenlerde ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Özellikle yaşlı bireylerde alt ekstremitte venlerinin kapakçıklarında olan yetmezlik ve dejenerasyon venöz dönüşü olumsuz etkiler. Bu hastalarda safenektomi yapılması ise kuşkusuz venöz yetmezliği daha da arttıracığından ödem gelişmesi kaçınılmaz olacaktır (3). Vasküler Doppler ultrasonografik incelemeler yapılarak Alt ekstremitte arteriyel ve venöz akımlarının hızlarının değerlendirilerek venlerde obstrüksiyon ve venöz kapakçıklarda reflü olup olmadığı değerlendirilmelidir (4).

¹ Prof. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD,
Orcid: 0000-0002-7146-5935

² Prof. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD.,
Orcid: 0000-0002-7245-3872

Safenektominin lenfatik komplikasyonları

Safen ven grefti hazırlanan ekstremitelerde Lenfatik sızıntı, lenfödem, lenfanjit ve lenfosel gibi lenfatik komplikasyonlar ortaya çıkabilir (5). Bu komplikasyonların gelişmesinde diabetes mellitus, dişi cinsiyet, periferik vasküler hastalık, sigara kullanımı, ameliyat öncesi anemi, kronik böbrek yetmezliği, intra-aortik balon pulsasyonu (IABP) kullanımı ve ameliyat tekniği gibi birçok risk faktörünün rolü veya katkısı olabilir (1). Literatürde safenektomi yerinde enfeksiyon gelişme insidansının %1 ila %24 arasında değiştiği bildirilmektedir (1). Safenektomi esnasında lenf damarlarına hasar verilirse lenfosel oluşabilir. Nitekim safenektomi sonrası hastaların %10 ila %16'sında lenfosel veya lenfore geliştiği bildirilmiştir (6). Bu komplikasyonların gelişmesinde çeşitli faktörlerin katkısı bulunmaktadır.

Pediküllü greft çıkarılmasının rolü

Pediküllü ven grefti çıkarılan bacaklarda muhtemelen daha fazla venöz ve lenfatik yapının bozulması nedeniyle pediküllü greft çıkarıldıktan sonraki 3 ayda daha fazla şişlik gözlenmiştir. Her iki bacağın durumunun 1 yıl içinde benzer olduğu göz önüne alındığında, bu etkilerin muhtemelen telafi edilmesi ve zamanla çözülmesinin muhtemel olduğu bildirilmiştir (7). Şüphesiz göze çarpmayan venöz ve lenfatik fonksiyon kaybı olanlarda bu pediküllü greft çıkarmanın sakıncalı olması muhtemeldir.

Periferik vasküler hastalığın rolü

Periferik vasküler hastalık varlığı safenektomi yapılan yerde enfeksiyon gelişme riskini büyük oranda artırır (8). Koroner bypass uygulanan birçok hastada, eşlik eden genel ateroskleroz ve diyabet nedeniyle periferik vasküler hastalık görülme sıklığı artmıştır. Periferik arterler daralmıştır ve bazı durumlarda tamamen tıkanmıştır ve distal bölgelere kan sağlamak ancak kollateral dolaşım ile sağlanabilir. Bu kollateraller cerrahi girişim sırasında hasar görürse, dolaşımı tehlikeye atabilir ve yara iyileşmesini bozabilir (1). Bu olgularda mümkünse tam arteriyel revaskülarizasyon uygulanmalıdır.

Sigaranın rolü

Sigaranın kötü yara iyileşmesiyle ilişkisi periferik arter hastalığıyla ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, nikotinin yara reepitelizasyonu üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle sigara içmenin nikotinic reseptör aracılı olarak vasıtasıyla da yara iyileşmesini geciktirebileceği ileri sürülmüştür (9). Sigara içmek lokal cilt kan akışını azaltır ve ameliyat bölgesini daha iskemik hale getirir. Sigara içenlerde nikotin tarafından hücre reseptör bölgelerinin blokajı nedeniyle keratinosit göçü azaldığından yara iyileşmesi de olumsuz etkilenir (9).

Dişabetin rolü

Dişabetes mellitus zayıf yara iyileşmesi için en önemli risk faktörlerinden biridir. Zayıf glisemik kontrole sahip hastalarda hiperglisemi, oksijene karşı artan afiniteye sahip glikozlanmış hemoglobinin daha yüksek konsantrasyonuna yol açar. Bu, kapiller seviyede düşük oksijen iletimine yol açtığından (10) safenektomi yerinde zayıf yara iyileşmesine neden olur. Dişabetes mellitus, bileşenlerinin yaraların iyileşmesi üzerinde doğrudan ve dolaylı birçok etkisi olan karmaşık bir metabolik bozukluktur (10).

İnsülin bağımlı dişabet ve serebrovasküler olay öyküsünün kombine olması bireysel risk faktörlerinin ek etkilerine dayanarak tahmin edilenden daha fazla safen kesi yeri enfeksiyonu riskiyle ilişkilendirilmiştir. Hem insülin bağımlı dişabet hem de daha önce serebrovasküler olay geçiren bireylerde bacakta kesi yeri enfeksiyonu riskinin büyük ölçüde artması, bu hasta alt grubunda periferik vasküler hastalık insidansının daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir (8).

Lenf Sisteminin Rolü

Lenf sistemi, bağışıklık ve dolaşım sistemlerinde rolleri olan berrak bir sıvı olan lenf üreten ve taşıyan bir düğüm ve damar ağıdır. Lenf sisteminin dolaşım işlevi, dokuya sızan sıvıyı emmek ve onu venöz sisteme geri döndürmektir (11). Böylece, lenf damarları kapiller ultrafiltratı ve çoğu dokudan kaçan plazma proteinlerini sonunda kan dolaşımına geri döndürür. Bu sürekli lenf akışı, enfeksiyonlarla savaşmak için de gereklidir, çünkü lökositler bakterileri ve toksinleri lenf damarları aracılığıyla lenf düğümlerine sürükler ve bu da bir bağışıklık tepkisini tetikler (12). Kardiyovasküler sistemle ortaklaşa çalışan lenfatikler, doku ve plazma hacim homeostazını korumaktan sorumludur.

Ekstremitelerde kapakları olmayan yüzeysel lenf sistemi ve kapakları olan derin lenf sistemi olmak üzere iki toplayıcı lenf sistemi vardır. Dermis lenfatiklerden zengin olarak donatılmıştır. Bacağın yüzeysel lenfatik toplayıcıları daha büyük medial ve daha küçük lateral gruplardan oluşur (13). Deriden ve bitişik deri altı bağ dokularından gelen lenfatikler, toplayıcı kanallar aracılığıyla musküler fasyasının yüzeyindeki kapakçıklı ana lenfatik gövdelere boşalır (14). Yüzeysel ve derin sistemler yalnızca popliteal lenf düğümlerine ve üst bacağın addüktör kanalına bağlanır (15). İntradermal lenf kanallarının hasar görmesi nedeniyle lenf drenajının bozulması periferik ödeme (lenfödem) neden olur ve özellikle hipertansiyon ve ateroskleroz başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar üzerinde geniş kapsamlı etkilere sahiptir (16).

Lenf akışının hasar görmesi veya değişmesi (lenfatik yetmezlik) dolaşım (lenfostaz) ve bağışıklık tepkisi (lenfatik immünopati) üzerinde patolojik etkilere sahiptir (15). Bu tür hasarlar birincil konjenital bir sorun veya travma, obezite, cerrahi, hareketsizlik, enfeksiyon veya tıkanıklığa bağılı olabilir (17). Lenfostatik değişiklikler ileri kronik venöz yetmezlikle ilişkilidir. Çünkü damarlardaki daha

yüksek basınçlar interstisyel boşluklara filtrasyonu artırır, sonunda lenfatik sistemi aşırı yükler ve sıvının damarlara geri çekildiği mekanizma olan onkotik basıncı artırır. Lenfatik immünopati, kimyasal modülatörlerin işlev bozukluğunu içerir ve gecikmiş bir bağışıklık tepkisine neden olur (11).

Cildi etkileyen lenfatik yetmezlik (lenfostatik dermati) oksijenasyonun azalmasına, doku bozulmasına ve cilt bütünlüğünün kaybolmasına yol açar (11). Bu, cildin temel bağışıklık fonksiyonlarını tehlikeye atarak, onu yüksek biyolojik yüke ve selülit de dahil olmak üzere tekrarlayan yüzeysel ve kronik enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getirir. Lenfostatik dermati ayrıca sinirleri etkileyen, ağrı ve rahatsızlığa neden olan subkutanöz fibrozu (lipodermatoskleroz) tetikleyebilir (12). Şekil 1'de safenektomi yapılan bir bacakta gelişen dermatooskleroz görülmektedir.

Şekil 1. Safenektomi sonrası gelişen lipodermatoskleroz



Lenfosel, lenfatik ağlar açısından zengin bölgeleri içeren ameliyatların bilinen bir komplikasyonudur. Lenfosel için minimal invaziv tekniklerin geliştirilmesi, geleneksel açık veya laparoskopik tedavi yaklaşımlarına güvenli ve etkili bir alternatif sağladığı bildirilmiştir (18). Lenfatik sızıntı, lenfin lenfokutanöz fistülden dış kanallardan dışarı akması şeklindedir (19,20). Başka bir komplikasyon ise interstisyel protein açısından zengin sıvının birikmesi olarak bilinen lenfödemdir (21). Ayrıca, bu komplikasyonlar hastanın uyku bozukluğuna neden olabilir ve böylece yaşam kalitesini olumsuz etkilerler. Tevaearai ve ark. (22), safenektominin küçük deri kesileri yoluyla uygulanmasının hematoma ve ödem insidansını azalttığını bildirmişlerdir. Lenfatik kanal yaralanmalarının minimal kutanöz yaralanma ile azaldığını ve postoperatif ödemin azalmasının muhtemelen dokuların korunmasının bir sonucu olduğunu öngörmüşlerdir.

Mikrovasküler (kapiller ve venüler) filtrasyon hızı, mikrovasküler filtrasyon hızının yüksek olması, lenf akışının düşük olması veya bu ikisinin birleşimi

nedeniyle yeterli bir süre boyunca lenf drenajını aştığında ödem gelişir (16). Kronik periferik ödeme birden fazla fizyolojik faktörün katkıda bulunduğu birçok klinik durum vardır. Örneğin, kalp yetmezliğinde ödem başlangıçta lenf drenaj kapasitesini aşan yüksek venöz basınçlardan kaynaklanan yüksek mikrovasküler filtrasyondan kaynaklanır. Ancak kronikleşmeyle birlikte, devam eden mikrovasküler filtrasyon lenf drenajını tüketir, böylece sonunda kalp yetmezliği kontrol altına alındığında bile lenf damarlarında kalıcı hasar lenfödeme neden olur. Bu nedenle, klinik yaklaşım kalp yetmezliği gibi tek bir klinik kategoriye sınırlı bir tanıya güvenmek yerine hem lenf drenajını hem de mikrovasküler filtrasyonu etkileyen tüm olası fizyolojik faktörleri dikkate almalıdır (16). Benzer olarak venöz hipertansiyona yol açan venöz yetmezlikte uzun sürerse lenfatik harabiyet sonucu ödem kalıcı hale gelebilir. Bu nedenle safenektomi sonucu gelişen venöz yetmezlikte gecikilmeden düzeltilmelidir.

Venöz ülser Gelişmesi

Derin, perforan veya yüzeysel venlerdeki yetersiz kapakçıkların baldır kas pompasının kanı bacağa geri döndürmesini engellemesine yol açtığı venöz yetersizlik ödeme yol açabilir ve bu da travmaya bağlı ülserasyon veya altta yatan hastalığa bağlı cilt bozulması riskini artırır (23). Kronik venöz yetmezlik ilerlerse, ayak bileği eklem kapsülünün işlevini bozarak baldır kas pompasını etkisiz hâle getirebilir. Bu durumda baldır kas pompası bozulacağından venöz ülser gelişmesine yol açabilir (24).

Selülit veya erizipel gelişmesi

Safenektomi sonrası gelişen venöz ödem ve lenfatik hasar selülit ve erizipel gelişmesi için risk oluşturabilir (25). Selülit, dermis ve subkutan dokunun; erizipel ise üst dermis ve yüzeysel lenfatiklerin akut, bakteriyel, inflamasyonu olup, safenektomi yapılan bacak cildinde ısı artışı, eritem ve ağrı ile kendini gösterir (25). Selülit lenfanjit ve bölgesel lenf düğümlerinin de tutulumu eşlik ettiği ciddi enfeksiyonlarda vezikül, ekimoz ve nekrotik doku meydana gelebilir (26). Şekil 2'de safenektomi yerinde bül gelişimi görülmektedir. Safenektomi esnasında safen ven greftinin korunması kadar çevre anatomik yapılara da dikkat edilmelidir. Selülit veya erizipel gibi komplikasyonların gelişmemesi için safenektomi esnasında alt ekstremitedeki yüzeysel lenf damarlarının medial grubuna zarar vermemek için özen gösterilmelidir (27).

Şekil 2. Safenektomi kesisinin üstünde bül gelişmesi



Şekil 3'de enfekte olan safenektomi kesisi görülmektedir. Safenektomi esnasında mümkün olduğu kadar koter kullanılmaması ve çevre anatomik yapıların korunması bu tip komplikasyonların gelişmesini önleyebilir.

Şekil 3. Enfekte olmuş safenektomi kesisi



Tedavi

Venöz ve/veya lenfatik yetmezlik kompresyon tedavisiyle etkili bir şekilde tedavi edilebilir (28). Kronik venöz yetmezlik için ideal tedavi hem kapiller filtrasyonda azalma hem de lenfatik fonksiyonda iyileşme sağlar. Basıncın doğru uygulanması, venöz hipertansiyon reflüsünü azaltarak, venöz dönüşü iyileştirerek

ve baldır kası pompasını en üst düzeye çıkararak venöz dolaşımı iyileştirir. Yüksek matris metalloproteinaz (MMP) seviyelerini azaltarak venöz bacak ülserlerinin iyileşmesini destekler. Bu arada, lenfatik sistemde, gelişmiş bir kas pompası lenf toplayıcı kasılmalarının sıklığını ve genliğini artırır. Kan kapiller damarlarından dokuya sıvı filtrasyonuna karşı koymak lenfatik yükü azaltır ve böylece aşırı interstisyel sıvı oluşumunu azaltır. Sıvı, daha iyi lenfatik fonksiyona sahip bölgelere kaydırılır ve buradan da drene edilebilir. Lenfatik reabsorpsiyon artar, lenfanjion kasılmaları uyarılır ve fibrosklerotik doku parçalanır (16). Kompresyon ödemi tutar ve lenf akışını yumuşatır ve uyarır, bu nedenle uzuvda konjesyonu giderir (29).

Medikal Tedavi

Safenektomi sonrası gelişen kronik venöz yetmezliğin tedavisinde sentetik veya bitkisel kökenli venoaktif ilaçlar kullanılabilir. Ancak bu ilaçlar kullanıldığı sürece etkilidir. Venöz yetmezliğin altta yatan patolojisini değil semptomları düzeltirler (24). Venotonik ilaçlar temel olarak antioksidan mekanizmayla ödemi ve semptomları gideren venoaktif ajanlar (flavonoidler, sponinler, kalsiyum dobesilat, kırmızı asma yaprağı özütü) ve sırasıyla kanın venöz tonusunu ve akış özelliklerini etkileyen reolojik ajanları (aspirin ve pentoksifilin) kapsar (30).

KABG'de safen ven çıkarıldıktan sonra profilaktik olarak kalsiyum dobesilat kullanımının, herhangi bir klinik öneme sahip olmaksızın ipsilateral alt ekstremitte venöz fonksiyonunun Doppler parametrelerini iyileştirebileceğini ve bu koruyucu etkinin safenektomi seviyesinden bağımsız olduğu bildirilmiştir (31).

Mikronize saflaştırılmış flavonoid fraksiyonu (MPFF), %90 mikronize diosmin ve %10 diğer aktif flavonoidlerin bir karışımından oluşur. Venöz stazın hamster modelinde yapılan bir araştırma, MPFF'nin lökosit-endotel yuvarlanmasını ve yapışmasını zayıflattığını ve böylece venöz staza karşı inflamatuvar yanıtı ortadan kaldırdığını göstermiştir (30). Flavonoidlerin lökositler ve endotel üzerinde inflamasyonun derecesini değiştirerek ödemi azalttığı düşünülmektedir (24).

Büyük lenf damarları vena safena magnanın bitişiğinde bulunur ve safenektomi sırasında yaralanma olasılığı yüksektir (32). Lenfosel, germe bandajı, drenaj ve skleroterapi gibi konservatif tedaviye rağmen devam ederse hastalar kontrol edilemeyen lenfoselden dolayı aşırı sıkıntı yaşayabilir (33). Bu durumda lenfatikovenöz anastomoz prosedürü uygulanabilir. Lenfatikovenöz anastomoz tekniği, lenfatik damarların cerrahi mikroskop altında kutanöz bir vene anastomoz ederek lenfatik drenajı iyileştiren bir cerrahi tedavi olup, safenektomi sonrası gelişen, konservatif tedaviye dirençli inatçı lenfosellerin ve lenforenin tedavisinde başarıyla uygulanabilir (33). Lenfanjit, selülit veya erizipel gelişen olgularda etkin antibiyotikler yanında, bacak elevasyonu ve venotonik ilaçlarda uygulanmalıdır. Lenfatik komplikasyonları iyileştirmek için,

vakumlu drenaj yerleştirilmesi, antibiyotik tedavisi ve lenfatik venöz anastomozlar gibi cerrahi prosedürler gerekebilir (5,20).

Sonuç

Lenfatik ve/veya venöz dolaşım sistemlerindeki herhangi bir bozukluğun selülit gelişimini veya tekrarlamasını kolaylaştırabileceğinden (27), safenektomi esnasında komşu yapılara dikkat edilmelidir.

Büyük lenf damarları vena safena magnanın bitişiğinde bulunur ve safenektomi sırasında yaralanma olasılığı yüksektir. Bundan dolayı, safenektomi esnasında safen ven greftinin korunması kadar çevre anatomik yapılara da dikkat edilmelidir. Nitekim lenfatik yetmezlik, en azından Klinik Etiyoloji-Anatomi-Patofizyoloji (CEAP) evre 3 olan ve ödem varlığıyla karakterize edilen evrelerin hepsinde olmasa da çoğunda mevcuttur (11,12). Bozulmuş lenfatik fonksiyon, klinik olarak selülit veya erizipel olarak ortaya çıkabilen enfeksiyona yatkınlık yaratabilir (16). Bu nedenle safenektomi sonrası gelişmesi muhtemel komplikasyonlardan kaçınmak için safenektomi esnasında alt ekstremitedeki yüzeysel lenf damarlarının medial grubuna zarar vermemek için özen gösterilmelidir.

Kaynaklar

1. Siddiqi, M. S. Saphenous vein harvest wound complications: risk factors, identification, prevention, and management. *Chronic Wound Care Management and Research*, 2016;3, 147–156. <https://doi.org/10.2147/CWCMR.S82601>
2. Altun Ş, Atay M, Çoşkun O, Kömürçü İG, Bakuy V. Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Safen Greft Kullanımının Venöz Yetersizlik Gelişimi Üzerine Etkisi. *Gevher Nesibe Journal of Medical & Health Sciences*. 2020;5(9):84-90.
3. Belczak CE, de Godoy JM, Cruz Júnior AF, Tyszca AL, Neto HJ, Caffaro RA. Lymphoscintigraphic findings: delayed oedema after great saphenous vein harvesting. *Phlebology*. 2011;26(5):185-90. doi: 10.1258/phleb.2010.010071. Epub 2011 May 19. PMID: 21597046.
4. Yavuz T, Yeşildağ A, Okutan H, Peker O, Düver H, Öcal A, et al. Geriatrik Hastalarda Safenektomi Öncesi Doppler Ultrasonografinin Önemi. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2002;5 (4):132-134.
5. Razavi A, Mahalleh M, Vanaki A, Fallah A, Bahanesteh A, Ahmadi A, et al. Lymphatic complication in open venous harvesting versus endoscopic venous harvesting: a systematic review and meta-analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2025;73(5):297-311. doi: 10.1007/s11748-025-02126-1. Epub 2025 Feb 17. PMID: 39962020.
6. Reifsnnyder T, Bandyk D, Seabrook G, Kinney E, Towne JB. Wound complications of the in situ saphenous vein bypass technique. *J Vasc Surg*. 1992;15(5):843-8; discussion 848-50. doi: 10.1067/mva.1992.36658. PMID: 1578540.
7. Verma S, Lovren F, Pan Y, Yanagawa B, Deb S, Karkhanis R, et al. Pedicled no-touch saphenous vein graft harvest limits vascular smooth muscle cell activation: the PATENT saphenous vein graft study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(4):717-25. doi: 10.1093/ejcts/ezt560. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24327455.
8. Olsen MA, Sundt TM, Lawton JS, Damiano RJ Jr, Hopkins-Broyles D, Lock-Buckley P, et al. Risk factors for leg harvest surgical site infections after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(4):992-9. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00200-9. PMID: 14566237.
9. Zia S, Ndoye A, Lee TX, Webber RJ, Grando SA. Receptor-mediated inhibition of keratinocyte migration by nicotine involves modulations of calcium influx and intracellular concentration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;293(3):973–981.

10. Morain WD, Colen LB. Wound healing in diabetes mellitus. *Clin Plast Surg.* 1990;17(3):493–501.
11. McGuire J, Patel A, Adduru R. Lymphatic immunopathy and its importance in chronic wound healing. 2022. <https://lermagazine.com/home/lymphatic-immunopathy-and-itsimportance-in-chronic-wound-healing> (accessed 2 June 2023)
12. Stanton J. Lymphatic insufficiency and stiff compression in venous leg ulceration. *J Wound Care.* 2024;33(Sup1a):S4-S9. doi: 10.12968/jowc.2024.33.Sup1a.S4. PMID: 38194317.
13. Gnepp DR. Lymphatics. In: Staub NC, Taylor AE, eds. *Edema.* New York: Raven Press, 1984: 266-9.
14. Miller TA, Turk AE. The lymphatic system. In: Veith FJ, Hobson RW II, Williams RA, Wilson SE, eds. *Vascular Surgery: Principles and Practice.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1994: 933-4.
15. Hugo NE. Recent advances in the treatment of lymphedema. *Surg Clin North Am* 1971; 51: 111-23.
16. Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest.* 2014; 124(3):915-921. <https://doi.org/10.1172/JCI71608>
17. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342-352. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075.
18. Davis CM, Goswami AK, Khaja MS, Kokabi N, Bercu ZL, Majdalany BS. Lymphocele: from diagnosis to intervention. *J Radiol Nurs.* 2020;39(4):265–8. <https://doi.org/10.1016/j.jradnu.2020.04.004>.
19. Pejkić S, Dragaš M, Ilić N, Končar I, Opačić D, Maksimović Ž, Davidović L. Incidence and relevance of groin incisional complications after aortobifemoral bypass grafting. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(8):1832–9. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2014.06.064>.
20. Obara A, Dziekiewicz MA, Maruszynski M, Witkowski A, Dąbrowski M, Chmielak Z. Lymphatic complications after vascular interventions. *Videosurg Other Miniinvasive Tech.* 2014;9(3):420–6. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2014.43021>.
21. Yoshida S, Koshima I, Imai H, Uchiki T, Sasaki A, Fujioka Y, et al. Combined lymphovenous anastomosis and great saphenous vein stripping for comorbid lymphedema and varicose veins. *Lymphat Res Biol.* 2022;20(2):213–9.

22. Tevaearai HT, Mueller XM, von Segesser LK. Minimally invasive harvest of the saphenous vein for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: S119-21.
23. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010; 87(2):198-210.
24. Özdemir ÖÇ, Altındağ E, Avcı F, Uysal MF. Kronik Venöz Yetmezlik. *Türkiye Klinikleri J Health Sci* 2016;1(2):125-38.
25. Karaman BF, Topal SG. Erizipel, Selülit. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016;9(3):10-5.
26. Horseman M, Bowman JD. Is community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* coverage needed for cellulitis? *Infect Dis Ther* 2013;2(2):175-85.
27. Karakaş M, Baba M, Aksungur VL, Memişoğlu HR, Aksungur EH, Denli YG, et al. Manifestation of cellulitis after saphenous venectomy for coronary bypass surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(5):438-40. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00560.x. PMID: 12428833.
28. Moffatt C, Partsch H, Schuren J et al. Compression therapy: a position document on compression bandaging. 2020. <http://canadalymph.ca/wp-content/uploads/2015/04/Compression-Therapy-a-position-document-on-compression-bandaging.pdf> (accessed 2 June 2023)
29. Bjork R, Ehmann S. S.T.R.I.D.E. Professional guide to compression garment selection for the lower extremity. *J Wound Care*. 2019; 28(Sup6a):1-44.
30. Orhurhu V, Chu R, Xie K, Kamanyi GN, Salisu B, Salisu-Orhurhu M, et al. Management of Lower Extremity Pain from Chronic Venous Insufficiency: A Comprehensive Review. *Cardiol Ther*. 2021;10(1):111-140. doi: 10.1007/s40119-021-00213-x. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33704678; PMCID: PMC8126535.
31. Cagli K, Ozisik K, Emir M, Yurdakok O, Gurkahraman S, Bakuy V, et al. The effect of calcium dobesilate on venous function following saphenectomy in coronary artery bypass grafting. *Cardiovasc Revasc Med*. 2006;7(4):212-6. doi: 10.1016/j.carrev.2006.06.003. PMID: 17174866.
32. Heitink M.V., Schurink G.W., de Pont C.D., van Kroonenburgh M.J., Veraart J.C. Lymphedema after greater saphenous vein surgery. *EJVES Extra*. 2009;18:41-43.
33. Imai H, Yoshida S, Mese T, Roh S, Koshima I. Supermicrosurgical lymphatic venous anastomosis for intractable lymphocele after great saphenous vein harvesting graft. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2021;8(1):45-47. doi: 10.1016/j.jvscit.2021.11.003. PMID: 35097247; PMCID: PMC8783068.



BÖLÜM 42

Atriyal Fibriasyonun Beslenme ve Yaşam Tarzıyla İlişkisi

Meral Ekim¹ & Hasan Ekim²

Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF), düzensiz ve genellikle hızlı kalp atışıyla karakterize ve klinik pratikte en yaygın karşılaşılan süreklilik gösterebilen kardiyak ritim bozukluğudur (1). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) Atriyal Fibrilasyon Yönetimine İlişkin 2020 Kılavuzu'na göre, AF, koordine olmayan atriyal elektriksel aktivasyon nedeniyle etkisiz atriyal kasılma ile kendini gösteren bir supraventriküler taşikardidir. AF'nin elektrokardiyografik özellikleri arasında düzensiz RR aralıkları (atrioventriküler iletim bozulmadığında), belirgin tekrarlayan P dalgalarının yokluğu ve düzensiz atriyal aktivasyonlar bulunur (2,3). AF'nin gelişimiyle ilgili patofizyoloji tam olarak anlaşılmamış olsa da, AF gelişimi için değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri keşfedilmiştir (4).

Atriyal vurumun kaybı, kanın sol atriyumda stazı veya sol atriyum endotelinin hasarı ve disfonksiyonu gibi AF ile ilişkili hemodinamik değişiklikler, sol atriyal trombüsün oluşumuna yol açabilir (5). Sol atriyumda gelişen trombüsün parçalarının sistemik dolaşıma karışması ise başta felç olmak üzere çeşitli organlarda embolizasyon yapabileceğinden ciddi rahatsızlıklara yol açabilir. Bundan dolayı, klinik pratikte sık görülen yüksek mortalite, felç ve periferik emboli riski ile ilişkili olduğundan AF'nin önlenmesi gereklidir (3). Önlenemezse de antikoagülan tedavi uygulanarak embolik olayların gelişmesi engellenmelidir. Ancak uygun antikoagülasyona rağmen AF'li bireylerde sol atriyumda trombüs oluşumu riski tam olarak engellenememektedir (6). Yeterli süre antikoagülasyon uygulanması bile AF ile ilişkili tromboembolik olayların ancak üçte ikisini önleyebilmektedir (7). Nitekim farmakolojik tedavi ve kateter bazlı prosedürlerdeki gelişmelere rağmen, AF'nin yaygınlığı son derece yüksek kalmaya devam etmektedir. Yaşam tarzı değişikliklerinin AF'nin önlenmesi ve tekrarlaması üzerinde önemli bir etkisi olduğu gösterildiğinden (8), antikoagülan tedaviye ek olarak uygun yaşam tarzı ve sağlıklı beslenmenin sürdürülmesinin AF ile mücadelede yararlı olacağını düşünüyoruz.

Sinüs ritmini uzun vadede korumada sınırlı başarısı, antiaritmik ilaçların toksisitesi, ilişkili komorbiditelerin ilerleyici yapısı ve doğal gidişatında yer alan atriyal patofizyolojiye ilişkin sınırlı anlayış, AF'nin ilerlemesini durdurmayı veya

¹ Prof. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD,
Orcid: 0000-0002-7146-5935

² Prof. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD.,
Orcid: 0000-0002-7245-3872

yavaşlatmayı zorlaştırmıştır. Bununla birlikte, alkol alımı, obezite, diyabet ve otonomik dengesizliğin AF'nin insidansı, tekrarı ve ilerlemesi ile ilişkisi uzun zamandır iyi bilinmektedir (4).

Atriyal Fibrilasyonla İlişkili Risk Faktörleri

AF, son derece değiştirilebilir, birbiriyle bağlantılı risk faktörleriyle giderek yaygınlaşan bir ritim bozukluğudur. Titiz prospektif çalışmalar, çok yönlü risk faktörü modifikasyonunun AF yükünü azalttığını göstermiştir. Daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, AF önleme stratejileri hem birincil hem de ikincil önlemede ve antiaritmik ilaç tedavisinin ve kateter ablasyonunun başarı oranlarını artırmak için bir yardımcı olarak kullanılmalıdır (9). İnsidansı yaşlanmasıyla birlikte önemli ölçüde artan AF'nin sıklığı 65 yaş altı kişilerde %2 iken 65 yaş üstü kişilerde %9'a kadar yükselmektedir (10). Birleşik devletlerde kırk yaş üzeri erkekler ve kadınlar için, AF gelişimi için kalan yaşam boyu riskin yaklaşık olarak %25 olduğu bildirilmiştir (11).

Yaşam tarzı, diyet ve atriyal fibrilasyon (AF) arasındaki ilişki hala belirsizliğini korumaktadır. Alkol tüketimi dışında, AF kılavuzları bu ritim bozukluğu için özel tavsiyelerde ayırım yapmamaktadır (12). Ancak, yaşam tarzı ve beslenmenin çok sayıda kardiyovasküler faktörleri etkilediği de gösterilmiştir (13). Ayrıca, yaşlanan toplumlarda AF insidansı ve prevalansı artmaktadır (14). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kılavuzlarına göre, yaşa ek olarak, AF için bilinen risk faktörlerinin yaklaşık % 50'si yaşam tarzı ile ilişkilidir ve diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, obezite ve erken koroner kalp hastalıkları gibi hastalıklar ile dikkati çekmektedir (2).

Tütün ürünlerini kullanmak endotel fonksiyonunu, oksidatif süreçleri, trombosit fonksiyonunu, fibrinolizi, inflamasyonu, lipit oksidasyonunu ve vazomotor fonksiyonunu etkilediğinden, sigara içmek hem aterosklerozun hem de üst üste bindirilmiş trombotik fenomenlerin gelişimini artırır. Deneysel çalışmalar, bu etkilerin birçoğunun çok kısa sürede tamamen veya kısmen tersine çevrilebileceğini göstermiştir. Ancak, plak oluşumunun tamamen geri dönüşümlü olduğu düşünülmektedir ve bu nedenle sigara içenlerin kardiyovasküler hastalık ile ilgili riskleri asla sigara içmeyenlerin risk seviyesine düşmeleri beklenmemelidir (13). Bundan dolayı tütün kullanmaya hiç başlanmaması veya derhal bırakılmasının gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Tütün ürünlerini kullanmak, kalp dokularındaki elektriksel uyarıların iletimini yavaşlatarak atriyal aritmilerin oluşumunu destekleyen atriyal fibrozun artmasına katkıda bulunur (10). Klinik ve deneysel çalışmalar tütün ürünleri kullanmanın AF gelişmesinde en olası nedenlerinin atriyal fibrozis, elektriksel alterasyonlar, inflamasyon, miyokart enfarktüsü ve kardiyak yetmezliğin olduğunu göstermiştir (15,16). Tütün ürünlerini kullanma yılları arttıkça AF gelişme riskini artırır (16). AF insidans oranları siyahlar arasında beyazlara göre daha düşük olmasına rağmen, sigara ve AF arasındaki ilişkilerin siyahlar ve beyazlar arasında farklılık

göstermemiştir (16). Her ne kadar destekleyen randomize çalışmalar olmasa da, tütün ürünlerini bırakmak AF gelişmesi riskini azaltılabilir (15).

Diyabet, obezite veya hipertansiyon gibi çok sayıda AF risk faktörü kısmen diyet ve yaşam tarzı seçimleriyle ilişkili olabilir. Bu nedenle, diyet müdahaleleri AF'de terapötik bir yaklaşım olarak potansiyele sahip olabilir (17). Kalp sağlığına yararlı bir diyetin hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arterlerde plak gelişimi ile atriyal anatomi ve işlevler üzerine yararlı etkileri nedeniyle AF ataklarını azaltması muhtemeldir (15). Obezite, sigara kullanma ve hipertansiyon kadar olmasa bile, diyabetes mellitusun da AF gelişmesine biraz katkısı olabilir (15).

Hipertansiyon, AF için en yaygın değiştirilebilir risk faktörüdür ve yaklaşık 5 vakadan 1'ini oluşturur (18). Kronik olarak yüksek kan basıncı, yeni başlayan AF'nin gelişimi ve tekrarlaması ve ilerlemesiyle yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (19). Yüksek kan basıncı (BP), otonom sinir sisteminin düzensizliği, değişen hemodinamikler ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu ile ilişkilidir. Kanda yükselen anjiyotensin II ve aldosteron düzeyleri inflamasyonu, miyokardiyal fibrozisi ve AF'yi teşvik eder (20). Ayrıca, kronik kontrolsüz hipertansiyon, hücresele düzeyde inflamasyon ve fibrozis ile arter duvarlarının, sol ventrikülün ve sol atriyumun yeniden şekillenmesini tetikler (9). Şüphesiz bu durumda AF gelişmesiyle ilişkilidir. Kan basıncı kontrolü, felç dahil olmak üzere AF ve komplikasyonlarını önlemek için temel olup, etkin hipertansiyon tedavisi AF gelişme riskini azalttığından, RAAS inhibisyonunun hem birincil hem de ikincil AF önlenmesinde fayda sağlaması mümkündür (9).

Hipertansiyonu olan hastalarda AF geliştirme olasılığı, normal kan basıncı seviyelerine sahip olanlara göre %73 daha fazladır ve risk, eş zamanlı sol ventrikül hipertrofisi olanlarda daha yüksektir. Yüksek normal kan basıncı bile (sistolik BP 128 ila 138 mm Hg veya diyastolik BP >80 ila 90 mm Hg) AF için bir risk faktörüdür (21). Özellikle, kontrolsüz hipertansiyonun sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda daha büyük bir etkisi vardır ve bu hastalarda AF yükünü ve tekrarlama oranını orantısız bir şekilde artırır (22). Tuzu kısıtlanmış sağlıklı beslenmenin hipertansiyona olumlu etkisinin şüphesiz AF riskine karşıda olumlu olması muhtemeldir. Tuz kısıtlanması olan Akdeniz diyetinin de hem hipertansiyon hem AF üzerine olumlu etkisinin olacağını düşünüyoruz.

Tüm AF vakalarının %5 ila %10'unun alkol tüketiminden kaynaklandığı ve bunun sol atriyal dilatasyonu, atriyal fibrozisi ve AF insidansını doza bağlı bir şekilde artırdığı tahmin edilmektedir (23). Aşırı alkol alımı, miyokardiyal hücrelerde inflamasyon ve sempatik tonusun artması gibi doğrudan kardiyotoksik etkilere neden olur (24,25). Alkolün vagal tonusun azalmasına, hiperadrenerjik durum oluşmasına neden olmasıyla, kardiyomiyozitlere direk toksik etki yaparak, atriyal iletimi etkileyerek ve refraktörlüğü kısaltarak AF'yi tetikleyebilir (15). Bir metaanaliz içilen alkol miktarıyla AF riski arasında doğru orantı olduğunu

göstermiştir (26). Fazla miktarda alkollü içki içmek aynı zamanda tromboembolik olay gelişme riskini de artırmaktadır (15). Ayrıca alkolün obstruktif uyku apnesi, hipertansiyon, abdominal obezite ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi diğer AF risk faktörleriyle nedensel bağlantıları vardır (9).

Obezite, AF için önemli, potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Framingham Kalp Çalışmasında, obezitenin AF riskinde %50'lik bir artış ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (27). Obezite arteriyel kan basıncını ve sol atriyum çapını artırmasının yanısıra ventriküler diyastolik disfonksiyona da aracılık ediyor gibi görünmektedir (27). Bundan dolayı obezitenin engellenmesinin AF riskini azaltması muhtemeldir (15).

Düzenli yapılan egzersizler sayesinde kalp hızı azalabilir, kan basıncı normal düzeye düşebilir, glisemi ve lipidlerin düzeyleri üzerine yararlı etkileri olabilir, vücut ağırlığının azalabilir, endotelial fonksiyon olunlu etkilenir ve inflamasyonun azalabilir (15). Böylece dolaylı olarak ta olsa AF oluşması riski azalabilir (28). Özellikle yemekten sonra hekim önerileri doğrultusunda egzersiz yapmak yararlı olabilir. Ancak, yoğun egzersiz yapmaktan da kaçınılmalıdır.

Akdeniz Diyetinin Yararı

Ateroskleroza azaltma, vasküler yaşlanmayı azaltma ve endotel fonksiyonunu iyileştirme gibi yararları olan geleneksel Akdeniz diyeti, bitki bazlı gıdaların (meyveler, sebzeler, baklagiller, tam tahıllar ve kuruyemişler dahil), balığın ve başlıca yağ kaynağı olarak zeytinyağının bol miktarda tüketilmesiyle karakterize sağlıklı bir diyet modelidir (5,29). Kırmızı et, süt ürünleri ve tatlıların düşük tüketimi ile karakterize olan Akdeniz diyeti, AF gelişimine karşı sağlam önleyici bir strateji olarak ortaya çıkmıştır (8). Nitekim çok sayıda çalışma, Akdeniz diyetine uyumun AF ve diğer kardiyovasküler hastalık belirtilerinin riskini azalttığını göstermiştir (12,30). Bu geleneksel Akdeniz diyeti, beta-karoten, C ve E vitaminleri, folat, flavonoidler, polifenoller ve çeşitli temel mineraller ve eser elementler gibi temel besinler açısından zengindir ve bunların tümü, özellikle kardiyovasküler hastalıklar bağlamında insan sağlığı için faydalıdır (31,32).

Tromboembolik Komplikasyonların Önlenmesi

Genel olarak, kanıtlar, ortalama veya daha fazla felç riski olan AF'li hastalarda vitamin K antagonsitlerinin (varfarin) kullanımını güçlü bir şekilde desteklemektedir. Felç riski daha düşük olan AF'li hastalar için aspirin yararlı olabilir, ancak kanıtlar kesin değildir (7). Bu nedenle AF'ye bağlı tromboembolik komplikasyonların riskini azaltmak için antikoagülanlar gereklidir. K vitamini açısından zengin gıdaların (marul, brokoli, ıspanak, yeşil bezelye) ve takviyelerin eş zamanlı tüketimi, vitamin K antagonsitlerinin terapötik etkisinin azalması riskiyle ilişkilendirilmiştir (33). Antikoagülanlarla tedavi edilen hastalar sarı kantaron içeren ürünlerden de kaçınılmalı ve özellikle yiyeceklerin bileşenlerine dikkat etmelidirler. Yakın zamana kadar, vitamin K antagonsitleri en yaygın

kullanılan antikoagölan ilaçları (34). Ancak, vitamin K antagonsitlerinin uluslararası normalize oran (INR) monitorizasyonu gerektirmesi ve birçok ilaç ve gıdalarla etkileşimleri nedeniyle yeni direkt oral antikoagölanlar günümüzde daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Şimdilik kullanımda olan yeni direkt oral antikoagölanlar direkt faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apixaban, edoksaban ve betrixaban) ve direkt trombin inhibitörü (dabigatran) olmak üzere iki gruptur.

Yeni direkt oral antikoagölanların kullanımı, uluslararası normalize oran (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ve trombin zamanı gibi koagülasyon parametrelerinin izlenmesini gerektirmez (35). Ancak bu, yeni direkt oral antikoagölanların ilaç-yiyecek etkileşimlerinden tamamen arınmış olduğu anlamına da gelmemelidir. Her ne kadar ilaç, gıda ve bitkisel takviyeler yeni direkt oral antikoagölanlar ile tedavi esnasında sorun gibi görünmezse de bu ilaçların uygulanması esnasında bazı etkileşimlerin olabileceği de göz önüne alınmalıdır. Bundan dolayı, gereksiz besin takviyelerinden kaçınılmalı, normal vücut ağırlığı korunmalı, alkol ve sigara kullanılmamalı, sağlığa uygun düzenli egzersizler yapılmalı ve Akdeniz diyeti tercih edilmelidir.

Yüksek yağlı yiyeceklerin betrixabanın genel konsantrasyonunu azalttığı bilinmektedir. Buna karşılık, rivaroksaban 20 mg daha iyi emilir ve yiyeceklerle alındığında neredeyse %100 biyoyararlanıma sahiptir. Dispepsili hastalar apixaban, rivaroxaban ve edoxaban ile tedavi edilebilir çünkü bu faktör Xa inhibitörlerinin ezilip su veya elma köpüğü ile karıştırılmasında herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Gastrointestinal sistem rezeksiyonu sonrası hastalarda yeni direkt oral antikoagölanların dozu, cerrahinin türüne ve kapsamına bağlı olarak ayarlanmalıdır. Ne yazık ki, oral direkt antikoagölanlar gastrointestinal ve intrakraniyal kanama gibi yan etkilerden arı değildir. Uzun süreli yeni direkt oral antikoagölanlar ile tedavi esnasında, proton pompa inhibitörleri kullanımıyla midenin korunması gerekebilir. Hastaların terapötik önerilere uyması önemli bir sorundur. Hasta düzenli olarak ilaç almazsa, beklenen terapötik etki elde edilemeyebilir (35). Yeni direkt oral antikoagölan ilaçlarla birlikte proton pompa inhibitörü kullananlarda magnezyum eksikliği olabileceğinden biyokimyasal parametreler aralıklı olarak ölçülerek magnezyum eksikliği giderilmelidir.

Sonuç ve Öneriler

Yaşam tarzı ile atriyal fibrilasyon arasındaki ilişkiye dair veriler tartışmalıdır; ancak obezite, atriyal/ventriküler disfonksiyon ve sağlıklı bir yaşam tarzı ile AF arasındaki güçlü ilişki, beslenme alışkanlıklarının düzeltilmesinin, altta yatan kalp hastalıklarını azaltarak aritmilerin gelişmesini önleyebileceğini düşündürmektedir. Günümüzde Akdeniz diyeti, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi açısından en etkili diyetlerden biri olarak kabul edilmektedir (36).

Yapılabilecekler sınırlıda olsa, hipertansif hastalarda AF gelişmesini önlemek önemlidir. Tuz kısıtlanmasının ve sağlıklı beslenmenin hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerine yararlı katkısı olduğu gibi AF gelişimi riskini de azaltabilir (15). Bundan dolayı yaşam tarzındaki değişikliklerin ve tuz kısıtlanması yapılan Akdeniz diyetinin hem hipertansiyon hem AF üzerine olumlu katkılarının olabileceğini düşünebiliriz. AF ile mücadele için alkol ve tütün ürünlerinin kullanımının bırakılması, Akdeniz diyeti ve sağlığa uygun orta dozda egzersiz teşvik edilmelidir. Ancak, AF'nin yol açabileceği embolik olayların önlenmesinde antiaritmik tedavi temeldir. Önerdiğimiz diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri medikal tedaviyi destekleyici olarak sürdürülmelidir.

Kaynaklar

1. Wyndham CR. Atrial fibrillation: the most common arrhythmia. *Tex Heart Inst J.* 2000. 27(3):257–67.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):507. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa798. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):546-547. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa945. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 21;42(40):4194. doi: 10.1093/eurheartj/ehab648. PMID: 32860505.
3. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;160(11):760-73. doi: 10.7326/M13-1467. PMID: 24887617.
4. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, O’Keefe J, DiNicolantonio JJ, et al. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015. 58(2):117–25, ISSN 0033-0620. 10.1016/j.pcad.2015.07.001
5. Lee JM, Cha MJ, Nam GB, Choi KJ, Sun BJ, Kim DH, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation under anticoagulation therapy. *Clin Res Cardiol.* 2024;113(8):1242-1250. doi: 10.1007/s00392-024-02422-5. Epub 2024 Mar 6. PMID: 38446148.
6. Frenkel D, D’Amato SA, Al-Kazaz M, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus Detection by Transesophageal Echocardiography: A Comparison of Continuous Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Versus Warfarin Therapy in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2(3):295-303.
7. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med.* 2000;15(1):56-67. doi: 10.1046/j.1525-1497.2000.04329.x. PMID: 10632835; PMCID: PMC1495320.
8. Nabil MA, Rychlik L, Nicholson A, Cheung P, Olsovsky GD, Molden J, et al. Dietary interventions in the management of atrial fibrillation. *Front*

Cardiovasc Med. 2024;11:1418059. doi: 10.3389/fcvm.2024.1418059.
PMID: 39149585; PMCID: PMC11324562.

9. O'Keefe EL, Sturgess JE, O'Keefe JH, Gupta S, Lavie CJ. Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation via Risk Factor Modification. *Am J Cardiol.* 2021;160:46-52. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.08.042. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34583808.
10. Leszto K, Frańk W, Kurciński S, Sinkowska J, Skwira S, Młynarska E, et al. Associations of Dietary and Lifestyle Components with Atrial Fibrillation. *Nutrients.* 2024 Feb 5;16(3):456. doi: 10.3390/nu16030456. PMID: 38337740; PMCID: PMC10856828.
11. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110(9):1042-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42. Epub 2004 Aug 16. PMID: 15313941.
12. Neumann FA, Jagemann B, Makarova N, Börschel CS, Aarabi G, Gutmann F, et al. Mediterranean diet and atrial fibrillation: lessons learned from the AFHRI case-control study. *Mediterranean Diet and Atrial Fibrillation: Lessons Learned from the AFHRI Case-Control Study. Nutrients.* 2022;14(17):3615. doi: 10.3390/nu14173615. PMID: 36079872; PMCID: PMC9459737.
13. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23. PMID: 27222591; PMCID: PMC4986030.
14. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129(8):837-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24345399; PMCID: PMC4151302.
15. Tokgözoğlu L, Görenek B. Atrial fibrilasyonda korunma. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016;44 Suppl 2: 7-13.
16. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the

- Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;8(8):1160–6.
17. Gawalko M, Middeldorp ME, Saljic A, Penders J, Jespersen T, Albert CM, et al. Diet and risk of atrial fibrillation: a systematic review. *Eur Heart J*. 2024;45(40):4259–4274. doi: 10.1093/eurheartj/ehae551. PMID: 39288159.
 18. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N.
 19. Ahn HJ, Han KD, Choi EK, Jung JH, Kwon S, Lee SR, et al. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:20.
 20. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725–731.
 21. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, Erikssen J, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012;59:198–204.
 22. Tremblay-Gravel M, White M, Roy D, Leduc H, Wyse DG, Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, et al. Blood pressure and atrial fibrillation: a combined AF-CHF and AFFIRM analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:509–514.
 23. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;382:20–28.
 24. Csengeri D, Sprünker NA, Di Castelnuovo A, Niiranen T, Vishram-Nielsen JK, Costanzo S, et al. Alcohol consumption, cardiac biomarkers, and risk of atrial fibrillation and adverse outcomes [published correction appears in *Eur Heart J* 2021;42:2711]. *Eur Heart J* 2021;42:1170–1177.
 25. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:281–289.
 26. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(4):427–36.
 27. Wang TJ, Parise H, Levy D, D’Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292(20):2471–7.
 28. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O’Keefe J, Morin DP, Khatib S, et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk

- factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc* 2013;88(4):394–409.
29. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2015. 128(3):229–38. 10.1016/j.amjmed.2014.10.014
 30. Zhang Q, Wu SP, Liu X, Wang YL. Mediterranean diet and atrial fibrillation: a case-control study from China. *Front Nutr.* 2024;11:1433274. doi: 10.3389/fnut.2024.1433274. PMID: 39539360; PMCID: PMC11557386.
 31. Richardson LA, Izuora K, Basu A. Mediterranean Diet and Its Association with Cardiovascular Disease Risk Factors: A Scoping Review. *Int J Environ Res.* 2022; 19(19):12762. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912762>
 32. García-Fernández E, Rico-Cabanas L, Rosgaard N, Estruch R, Bach-Faig A. Mediterranean diet and cardiometabolic health: a review. *Nutrients.* 2014; 6(9):3474-3500. <https://doi.org/10.3390/nu6093474>
 33. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(3):433-51. doi: 10.1517/14740338.5.3.433. PMID: 16610971.
 34. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: a review. *West J Emerg Med.* 2015;16(1):11-7. doi: 10.5811/westjem.2014.12.22933. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25671002; PMCID: PMC4307693.
 35. Grześk G, Rogowicz D, Wołowicz Ł, Ratajczak A, Gilewski W, Chudzińska M, et al. The Clinical Significance of Drug-Food Interactions of Direct Oral Anticoagulants. *Int J Mol Sci.* 2021. 8;22(16):8531. doi: 10.3390/ijms22168531. PMID: 34445237; PMCID: PMC8395160.
 35. Mattioli AV. Lifestyle and atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011 Jul;9(7):895-902. doi: 10.1586/erc.11.92. PMID: 21809971.



BÖLÜM 43

Oral Bakteriyofajlar ve Diş Çürüğü: Ekolojik Etkileşimler, Patojenik Modülasyon ve Terapötik Perspektifler

Aslı Silkü Oflioğlu¹ & Hülya Erten Can²

GİRİŞ

Diş çürüğü, dünya genelinde her yaş grubunu etkileyen ve en yaygın kronik oral hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Güncel yaklaşımlar, diş çürüğünü yalnızca lokalize bir doku kaybı olarak değil; mikrobiyal biyofilm, konak faktörleri, diyet ve çevresel etkileşimlerin bir sonucu olan dinamik bir süreç olarak tanımlamaktadır (Fejerskov, Nyvad, & Kidd, 2015). Mine ve dentin dokularında meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsü, ağız ortamındaki mikrobiyal dengenin bozulmasıyla birlikte çürük lehine ilerlemektedir (Featherstone, 2004).

Uzun yıllar boyunca diş çürüğü patogenezinde ağırlıklı olarak asit üreten bakteriler, özellikle *Streptococcus mutans* ve *Lactobacillus* türleri üzerinde durulmuştur (Loesche, 1986). Ancak son yıllarda yapılan moleküler ve metagenomik çalışmalar, diş çürüğünün tek veya birkaç bakteriyel türle açıklanamayacağını; bunun yerine oral mikrobiyomun bütüncül bir disbiyozisi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir (Marsh, 1994). Bu bağlamda, oral ekosistemde yer alan mikroorganizmalar arasındaki karmaşık etkileşimlerin anlaşılması, çürük patogenezinin aydınlatılmasında kritik önem taşımaktadır.

Oral mikrobiyom yalnızca bakterilerden oluşmamakta; mantarlar, arkeler ve virüsler dahil olmak üzere çok sayıda mikroorganizmayı içermektedir (Deo & Deshmukh, 2019). Bu ekosistemin en bol fakat uzun süre göz ardı edilmiş bileşenlerinden biri bakteriyofajlardır. Bakteriyofajlar, bakterileri enfekte eden ve çoğunlukla onları lizise uğratarak çoğalan virüsler olup, mikrobiyal popülasyonların düzenlenmesinde temel rol oynarlar (Clokier, Millard, Letarov, & Heaphy, 2011). İnsan vücudundaki farklı nişlerde yapılan çalışmalar, bakteriyofajların mikrobiyal dengeyi şekillendirdiğini ve konak sağlığı üzerinde dolaylı ancak güçlü etkiler oluşturduğunu ortaya koymuştur (Manrique, Dills, & Young, 2017).

Tükürük, dental plak ve oral mukozada yüksek yoğunlukta bulunan bakteriyofajlar, oral viromun (*phageome*) ana bileşenini oluşturur (Ly et al.,

¹ Arş. Gör., Dokuz Eylül Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Orcid No: 0009-0009-1210-9867

² Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Orcid No: 0000-0001-7823-7145

2014). Mevcut kanıtlar, oral bakteriyofajların yalnızca bakteriyel popülasyonları kontrol etmekle kalmayıp, aynı zamanda bakterilerin virülans faktörlerini, biyofilm oluşum kapasitesini ve asit üretimini de modüle edebildiğini göstermektedir (Howard-Varona, Hargreaves, Abedon, & Sullivan, 2017). Bu özellikleriyle bakteriyofajlar, diş çürüğü patogeneğinde pasif birer varlık değil, aktif biyolojik düzenleyiciler olarak değerlendirilmektedir.

Geleneksel çürük kontrol stratejileri; florür uygulamaları, mekanik plak kontrolü ve antibakteriyel ajanlara dayanmaktadır (ten Cate, 1999). Ancak antibiyotik direnci, oral mikrobiyotanın istenmeyen şekilde baskılanması ve uzun dönem biyolojik dengenin bozulması gibi sorunlar, alternatif biyolojik yaklaşımlara olan ihtiyacı artırmıştır (Marsh & Zaura, 2017). Bu noktada bakteriyofaj temelli yaklaşımlar, hedefe özgü antibakteriyel etki, kommensal bakterilerin korunması ve minimal invaziv diş hekimliği felsefesiyle uyum gibi avantajları nedeniyle dikkat çekmektedir (Sulakvelidze, Alavidze, & Morris, 2001).

Bu kitap bölümünün amacı, oral bakteriyofajların diş çürüğü ile olan ilişkisini mevcut literatür ışığında değerlendirmek; çürük patogeneindeki potansiyel rollerini, biyofilm dinamikleri üzerindeki etkilerini ve restoratif diş hekimliği pratiğinde sunabilecekleri terapötik fırsatları kapsamlı bir şekilde ele almaktır. Ayrıca, faj temelli yaklaşımların güncel sınırlılıkları ve gelecekteki araştırma alanları tartışılarak, bu biyolojik ajanların klinik diş hekimliğine entegrasyonu için bilimsel bir çerçeve sunulması hedeflenmektedir.

2. Oral Mikrobiyom ve Diş Çürüğü

2.1. Oral Mikrobiyomun Tanımı ve Ekolojik Özellikleri

Oral mikrobiyom, ağız boşluğunda bulunan mikroorganizmaların oluşturduğu, yapısal ve fonksiyonel açıdan son derece karmaşık bir biyolojik ekosistemdir (Kilian et al., 2016). Bu ekosistem yalnızca bakterilerden ibaret olmayıp; mantarlar, arkeler, protozoalar ve virüsleri de içermektedir. Oral mikrobiyomun benzersizliği, farklı anatomik yüzeylerin (diş, dil, gingiva ve mukozal yüzeyler) aynı anda kolonize edilmesi ve bu yüzeylerin her birinin mikroorganizmalara farklı çevresel koşullar sunmasından kaynaklanmaktadır (Dewhirst et al., 2010).

Sağlıklı bireylerde oral mikrobiyom, yüksek tür çeşitliliği, fonksiyonel redundans ve ekolojik denge ile karakterizedir. Bu denge, ağız ortamında pH stabilitesinin korunmasına, patojenlerin aşırı çoğalmasının engellenmesine ve konak bağışıklık yanıtının fizyolojik düzeyde tutulmasına katkı sağlar (Zaura, Keijser, Huse, & Crielaard, 2009). Oral mikrobiyomun bu koruyucu rolü, diş sert dokularının demineralizasyona karşı dirençli kalmasında temel bir faktördür.

2.2. Tükürük, Yüzey Özellikleri ve Mikrobiyal Kolonizasyon

Tükürük, oral mikrobiyomun şekillenmesinde merkezi bir role sahiptir. Mekanik temizleme etkisi, tamponlama kapasitesi ve antimikrobiyal proteinler (lizozim, laktoferrin ve peroksidazlar) aracılığıyla mikrobiyal dengeyi düzenler (Dawes, 2008). Tükürük akış hızındaki azalma veya bileşimindeki değişiklikler, biyofilm içindeki mikroorganizmalar için daha asidik ve daha az kontrollü bir ortam oluşturur (Humphrey & Williamson, 2001).

Diş yüzeyleri, dökülemeyen sert yapılar olmaları nedeniyle mikroorganizmalar için ideal kolonizasyon alanlarıdır. Pelikül tabakasının oluşumu ile birlikte bakteriyel adezyon başlar ve zamanla organize biyofilm yapıları gelişir (Hannig & Joiner, 2006). Bu durum, diş çürüğünün neden yalnızca diş yüzeylerinde ortaya çıktığını açıklayan temel biyolojik mekanizmalardan biridir.

2.3. Dental Plak Biyofilmi: Yapı, Fonksiyon ve Dayanıklılık

Dental plak, mikroorganizmaların ekstraselüler polimerik maddeler (EPS) içerisinde organize olduğu dinamik bir biyofilm sistemidir (Flemming & Wingender, 2010). EPS matriksi; polisakkaritler, proteinler, nükleik asitler ve lipitlerden oluşur ve biyofilmin yapısal bütünlüğünü sağlar (Koo, Falsetta, & Klein, 2013).

Bu biyofilm yapısı mikroorganizmaları:

- mekanik temizliğe
- asidik pH değişimlerine
- antimikrobiyal ajanlara

karşı belirgin ölçüde dirençli hale getirir (Bowen, Burne, Wu, & Koo, 2018). Biyofilm içindeki mikroorganizmalar, planktonik formlara kıyasla 10–1000 kat daha yüksek direnç gösterebilir. Bu özellik, dental plak biyofilmini diş çürüğü patogenezinin merkezine yerleştirmektedir (Hall-Stoodley, Costerton, & Stoodley, 2004).

2.4. Ekolojik Plak Hipotezi ve Disbiyozis Kavramı

Diş çürüğünün güncel patogenezi modeli, ekolojik plak hipotezi çerçevesinde açıklanmaktadır (Takahashi & Nyvad, 2011). Bu hipoteze göre çürük, spesifik bir patojenin varlığından ziyade, ağız ortamındaki çevresel değişikliklerin mikrobiyal dengeyi bozması sonucu ortaya çıkar (Marsh, 2003).

Sık ve rafine karbonhidrat tüketimi, biyofilm içinde asit üretimini artırarak pH'nın düşmesine neden olur. Düşük pH koşulları, asidojenik ve asidürik bakterilerin selektif olarak çoğalmasına olanak tanır (Touger-Decker & van

Loveren, 2003). Bu süreç, başlangıçta geri dönüşümlü olan demineralizasyonu zamanla kalıcı çürük lezyonlarına dönüştürür.

Bu bağlamda diş çürüğü, mikrobiyal kompozisyondaki niceliksel değişimlerden çok fonksiyonel değişimlerin sonucu olarak değerlendirilmelidir (Mira, Simon-Soro, & Curtis, 2017).

2.5. Çürükle İlişkili Mikroorganizmalar ve Virülans Mekanizmaları

Çürükle ilişkili mikroorganizmalar arasında en sık vurgulanan tür *Streptococcus mutans* olmakla birlikte, güncel çalışmalar çürüğün polimikrobiyal bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur (Gross et al., 2012). *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium* ve bazı *Veillonella* türleri de çürük ilerlemesinde rol oynayabilmektedir (Tanner et al., 2011).

Bu mikroorganizmaların ortak virülans özellikleri şunlardır:

- karbonhidratlardan hızlı asit üretimi
- düşük pH koşullarında metabolik aktivitenin sürdürülmesi
- EPS sentezi ile biyofilm stabilizasyonu
- diş yüzeylerine güçlü adezyon

Özellikle *Streptococcus mutans*, sakkarozdan çözünmeyen glukoz sentezleyerek biyofilm matriksini güçlendirir ve asidik mikro-nişlerin oluşumuna neden olur (Banas & Vickerman, 2003). Bu mikro-nişler, remineralizasyonun önüne geçerek mine dokusunda net mineral kaybına yol açar.

2.6. Oral Mikrobiyomun Dinamik Yapısı ve Düzenleyici Faktörler

Oral mikrobiyom sabit bir yapı olmayıp; diyet, tükürük akışı, ağız hijyeni, yaş, sistemik hastalıklar ve kullanılan dental materyaller gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir (Marsh & Zaura, 2017). Bu dinamik yapı, mikrobiyomun hem korunabilir hem de hedeflenebilir bir sistem olduğunu göstermektedir.

Bu noktada mikrobiyal dengeyi bozmadan patojen yükünü azaltabilen biyolojik ajanlara olan ilgi giderek artmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, oral mikrobiyomun düzenlenmesinde bakteriyofajların potansiyel bir anahtar rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Edlund, Santiago-Rodriguez, Boehm, & Pride, 2015).

2.7. Oral Mikrobiyomdan Oral Phageome'a Geçiş

Bakteriyel popülasyonları düzenleyen en önemli biyolojik faktörlerden biri, onları enfekte eden bakteriyofajlardır (Abeles & Pride, 2014). Oral biyofilm içerisinde bakteriyofajlar; bakteri yoğunluğunu kontrol etme, virülans genlerinin ekspresyonunu etkileme ve mikrobiyal çeşitliliği şekillendirme potansiyeline sahiptir (Ly et al., 2016).

Metaviromik analizler, sağlıklı ve çürük aktivitesi yüksek bireyler arasında oral faj profillerinin farklılık gösterdiğini göstermiştir (Santiago-Rodriguez, Ly, Bonilla, & Pride, 2015). Bu bulgular, bakteriyofajların oral mikrobiyomun pasif üyeleri değil; dış çürüğü patogeneğinde aktif biyolojik düzenleyiciler olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle oral mikrobiyomun çürükle ilişkisini anlamak, bakteriler kadar bakteriyofajların da dikkate alındığı daha bütüncül bir bakış açısını gerektirmektedir.

3. Bakteriyofajlar

3.1. Bakteriyofajların Tanımı ve Tarihsel Gelişimi

Bakteriyofajlar, yalnızca bakterileri enfekte eden ve çoğalmak için konak bakterinin metabolik sistemlerini kullanan virüslerdir (Clokie, Millard, Letarov, & Heaphy, 2011). İlk kez 20. yüzyılın başlarında tanımlanan bakteriyofajlar, antibiyotiklerin keşfinden önce bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde potansiyel ajanlar olarak değerlendirilmiştir (Summers, 2001). Antibiyotiklerin yaygın kullanımıyla birlikte faj terapisine olan ilgi azalmış; ancak son yıllarda antibiyotik direncinin küresel bir sağlık sorunu haline gelmesi, bakteriyofajları yeniden bilimsel gündemin merkezine taşımıştır (World Health Organization, 2014).

Güncel moleküler ve metagenomik çalışmalar, bakteriyofajların yalnızca patojen kontrolünde değil; mikrobiyal ekosistemlerin şekillenmesinde, genetik çeşitliliğin sürdürülmesinde ve bakteriyel virülansın düzenlenmesinde de önemli roller üstlendiğini ortaya koymuştur (Brüssow, Canchaya, & Hardt, 2004).

3.2. Bakteriyofajların Yapısal Özellikleri ve Sınıflandırılması

Bakteriyofajlar morfolojik olarak oldukça çeşitlidir; ancak büyük bir kısmı ikosahedral baş yapısı ve kuyruklu morfolojiye sahiptir (Ackermann, 2007). Faj partikülü temel olarak üç ana bileşenden oluşur:

- Genetik materyali içeren kapsid (baş)
- Konak hücreye bağlanmayı sağlayan kuyruk yapısı
- Kuyruk lifleri ve adezyon proteinleri

Bu yapısal bileşenler, fajların konak özgüllüğünü belirleyen en önemli faktörlerdir (Hyman & Abedon, 2010). Kuyruk liflerindeki reseptör tanıma proteinleri, fajın yalnızca belirli bakteri türlerine veya hatta belirli suşlara bağlanabilmesini sağlar.

Genom yapısına göre bakteriyofajlar:

- çift iplikli DNA fajları
- tek iplikli DNA fajları
- RNA fajları

olarak sınıflandırılabilir. Oral ortamda tanımlanan fajların büyük çoğunluğu çift iplikli DNA fajlarıdır (Pride et al., 2012).

3.3. Bakteriyofaj Replikasyon Döngüleri

Bakteriyofajların bakterilerle etkileşimi temel olarak iki ana döngü üzerinden gerçekleşir: litik döngü ve lizojenik döngü (Madigan, Bender, Buckley, Sattley, & Stahl, 2018).

3.3.1. Litik Döngü

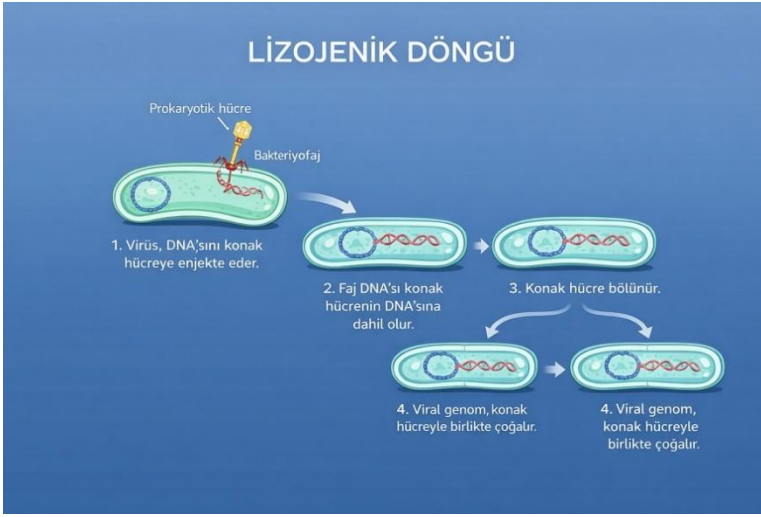
Litik döngüde faj, bakteri hücrelerine bağlandıktan sonra genetik materyalini konağa enjekte eder. Konak hücrenin protein sentez mekanizmaları faj partiküllerinin üretimi için kullanılır ve çoğalma tamamlandığında bakteri hücresi lizise uğrayarak parçalanır (Calendar, 2006). Bu süreç, bakteriyel popülasyonun hızlı ve doğrudan azaltılmasını sağlar. (Şekil 1).



Şekil 1. Litik Döngü. Bakteriyofaj ve Bakteri

3.3.2. Lizojenik Döngü

Lizojenik döngüde faj genomu, bakteri kromozomuna entegre olarak profaj formunda pasif şekilde varlığını sürdürür (Ptashne, 2004). Bu durum bakterinin hayatta kalmasına izin verirken, faj genomunun nesiller boyunca taşınmasını sağlar. Uygun çevresel koşullarda profaj, litik döngüye geçebilir. Lizojenik fajlar bakterilere yeni genetik özellikler kazandırarak virülans faktörlerinin veya metabolik yeteneklerin değişmesine yol açabilir (Boyd & Brüssow, 2002) (Şekil 2).



Şekil 2. Lizojenik döngü ve bakteriyofaj

3.4. Bakteriyofaj–Bakteri Etkileşimleri ve Evrimsel Dinamikler

Bakteriler ve bakteriyofajlar arasında sürekli bir evrimsel silahlanma yarışı bulunmaktadır (Koskella & Brockhurst, 2014). Bakteriler; restriksiyon-modifikasyon sistemleri, CRISPR-Cas mekanizmaları ve yüzey reseptör değişiklikleri gibi savunma stratejileri geliştirirken, fajlar da bu savunmaları aşabilecek yeni adaptasyonlar kazanır (Barrangou & Marraffini, 2014).

Bu karşılıklı evrim süreci, mikrobiyal popülasyonların dinamik ve dengeli kalmasına katkıda bulunur. Ekosistem düzeyinde bakıldığında bakteriyofajlar, bakteriyel aşırı çoğalmayı engelleyerek mikrobiyal çeşitliliğin korunmasına yardımcı olur (Thingstad, 2000).

3.5. Bakteriyofajların Mikrobiyal Ekosistemlerdeki Rolü

Bakteriyofajlar yalnızca bakteri öldüren ajanlar değil; aynı zamanda mikrobiyal ekosistemlerin üst düzey düzenleyicileri olarak kabul edilmektedir (Weitz & Wilhelm, 2012). Doğal mikrobiyal ortamlarda fajlar:

- bakteri popülasyon yoğunluğunu kontrol eder
- türler arası rekabeti şekillendirir
- genetik materyal transferine aracılık eder

Bu etkiler özellikle biyofilm gibi organize mikrobiyal yapılar içerisinde daha belirgin hale gelmektedir (Abedon, 2008). Oral biyofilm ortamı da bu açıdan bakteriyofajların fonksiyonlarını sergileyebileceği ideal bir ekosistem sunmaktadır.

3.6. Oral Ortam Açısından Bakteriyofajların Önemi

Ağız içerisindeki ortam; sürekli pH değişimleri, mekanik stres ve tükürük akışı gibi faktörler nedeniyle bakteriyofajlar için zorlu bir ekolojik niştir (Dawes & Wong, 2019). Buna rağmen yapılan çalışmalar, tükürükte ve dental plakta yüksek yoğunlukta faj partiküllerinin bulunduğunu göstermiştir (Robles-Sikisaka et al., 2013).

Bu bulgular, bakteriyofajların oral mikrobiyomda rastlantısal değil; fonksiyonel olarak anlamlı bileşenler olduğunu düşündürmektedir. Oral biyofilm içinde fajların, bakteri virülansını ve biyofilm mimarisini etkileyerek dış çürüğü patogenezinin dolaylı katkılarında bulunabileceği öne sürülmektedir (Edlund, Santiago-Rodriguez, Boehm, & Pride, 2015).

4. Oral Bakteriyofajlar (Oral Phageome)

4.1. Oral Phageome Kavramı ve Tanımı

Oral phageome, ağız boşluğunda bulunan ve bakterileri enfekte eden tüm bakteriyofajların oluşturduğu viral topluluğu ifade eder (Abeles & Pride, 2014). Oral mikrobiyomun bakteriyel bileşeni uzun yıllardır araştırılmakla birlikte, bakteriyofajların oral ekosistemdeki varlığı ve işlevleri ancak son yıllarda gelişen yüksek çözünürlüklü metagenomik ve metaviromik analizler sayesinde ayrıntılı biçimde ortaya konabilmiştir (Edlund, Santiago-Rodriguez, Boehm, & Pride, 2015).

Mevcut kanıtlar, oral ortamda bulunan viral partiküllerin büyük çoğunluğunun bakteriyofajlardan oluştuğunu ve bu fajların sayıca bakterilerden bile fazla olabildiğini göstermektedir (Robles-Sikisaka et al., 2013). Bu durum, bakteriyofajların oral mikrobiyal ekosistemin ikincil değil, temel bileşenleri arasında yer aldığını ortaya koymaktadır.

4.2. Oral Phageome'un Anatomik Dağılımı

Oral phageome, ağız boşluğundaki farklı anatomik nişlerde heterojen bir dağılım göstermektedir. Tükürük, dental plak ve oral mukozal yüzeyler, faj popülasyonlarının en yoğun olarak tespit edildiği alanlardır (Ly et al., 2014).

- **Tükürük**, serbest dolaşan fajlar için bir rezervuar görevi görür.
- **Dental plak**, faj-bakteri etkileşimlerinin en yoğun olduğu biyofilm ortamını sunar.
- **Mukozal yüzeyler**, epitel ile mikrobiyal topluluklar arasında bir ara yüzey oluşturur.

Bu anatomik çeşitlilik, oral phageome'un dinamik ve fonksiyonel açıdan zengin bir yapı sergilemesine neden olur (Pride et al., 2012).

4.3. Oral Phageome'un Bireyler Arası ve Zamansal Değişkenliği

Oral phageome'un en dikkat çekici özelliklerinden biri, yüksek bireysel özgüllük göstermesidir. Sağlıklı bireyler arasında dahi faj kompozisyonlarının belirgin biçimde farklılık gösterebildiği bildirilmiştir (Abeles, Robles-Sikisaka, Ly, & Pride, 2014). Bu durum; genetik faktörler, diyet alışkanlıkları, ağız hijyeni, tükürük akış hızı ve çevresel maruziyetler gibi çok sayıda değişkenle ilişkilidir.

Buna ek olarak oral phageome zaman içinde de değişkenlik gösterebilir. Diyet değişiklikleri, dental tedaviler, antibakteriyel ajan kullanımı ve sistemik hastalıklar, faj popülasyonlarının kompozisyonunu ve fonksiyonel profilini etkileyebilmektedir (Santiago-Rodriguez, Ly, Bonilla, & Pride, 2015). Bu dinamik yapı, oral phageome'un hem biyolojik bir belirteç hem de terapötik bir hedef olabileceğini düşündürmektedir.

4.4. Sağlıklı ve Çürükle İlişkili Ağızlarda Oral Phageome

Sağlıklı bireyler ile aktif diş çürüğü bulunan bireyler arasında oral phageome kompozisyonu açısından belirgin farklılıklar olduğu, son yıllarda yapılan metaviromik çalışmalarla ortaya konmuştur (Abeles & Pride, 2014; Edlund et al., 2015).

Sağlıklı ağız ortamında oral phageome genellikle yüksek çeşitlilik, dengeli faj-konak oranı ve kommensal bakterilerle uyumlu faj profilleri ile karakterizedir. Bu yapı, bakteriyel popülasyonların aşırı çoğalmasını engelleyerek oral mikrobiyal dengenin sürdürülmesine katkı sağlar.

Buna karşılık çürük aktivitesi yüksek bireylerde oral phageome'da:

- faj çeşitliliğinde azalma veya belirli faj gruplarının baskın hale gelmesi
- çürükle ilişkili bakterileri hedefleyen fajların artışı
- lizojenik faj oranlarında değişiklik

bildirilmiştir (Santiago-Rodriguez et al., 2015). Bu değişimler, oral phageome'un çürük patogeneze ikincil bir sonuç olarak değil, sürecin aktif bir bileşeni olarak dahil olabileceğini düşündürmektedir.

Özellikle *Streptococcus mutans* ve diğer asidojenik bakterilere özgü fajların artışı, biyofilm içindeki bakteri dengelerini yeniden şekillendirebilir. Ancak bu etkinin her zaman koruyucu yönde olmadığı; bazı durumlarda lizojenik fajların bakteri virülansını artırıcı genleri taşıyabileceği de vurgulanmaktadır (Brüssow

et al., 2004). Bu durum, oral phageome'un çürük sürecindeki rolünün çift yönlü olabileceğine işaret etmektedir.

4.5. Oral Phageome ve Dental Biyofilm Dinamikleri

Dental biyofilm, oral phageome'un fonksiyonel etkilerinin en belirgin şekilde ortaya çıktığı mikrobiyal organizasyonlardan biridir. Biyofilm içerisinde bakteriyofajlar, planktonik bakterilere kıyasla daha karmaşık ve çok katmanlı etkileşimler sergiler (Flemming & Wingender, 2010).

Bakteriyofajların biyofilm üzerindeki etkileri şu mekanizmalar üzerinden gerçekleşebilir:

- lokal bakteri lizisi yoluyla biyofilm yoğunluğunun azaltılması
- EPS sentezinin dolaylı baskılanması ile biyofilm bütünlüğünün zayıflatılması
- biyofilm yapısı içinde mikrokanalların oluşması ve besin ile antimikrobiyal ajanların penetrasyonunun artması

Bu süreçler biyofilmin mekanik dayanıklılığını azaltarak asidik mikro-nişlerin sürekliliğini bozabilir (Abedon, 2008). Özellikle çürükle ilişkili biyofilmlerde fajların biyofilm mimarisini destabilize ederek demineralizasyon sürecini yavaşlatabileceği deneysel modellerde gösterilmiştir (Koo et al., 2013).

Bununla birlikte biyofilm içindeki faj-bakteri etkileşimleri heterojendir ve fajların etkisi; biyofilmin olgunluk düzeyine, bakteri türlerine ve çevresel koşullara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bu durum, oral phageome'un biyofilm ekolojisindeki rolünün bağlama bağımlı olduğunu göstermektedir.

4.6. Lizojenik Fajlar, Gen Transferi ve Virülans Regülasyonu

Oral phageome'un önemli bir kısmını oluşturan lizojenik fajlar, bakteriyel genomlara entegre olarak uzun süreli etkileşimler kurar (Boyd & Brüssow, 2002). Bu entegrasyon, bakterilere yeni genetik özellikler kazandırabilen lizojenik dönüşüm sürecini başlatabilir.

Lizojenik fajlar aracılığıyla:

- asit tolerans genlerinin ekspresyonu
- adezyon proteinlerinin düzenlenmesi
- EPS üretimiyle ilişkili metabolik yolların modülasyonu

gibi virülans faktörleri etkilenebilir (Barrangou & Marraffini, 2014). Bu mekanizma, diş çürüğünün yalnızca bakteri sayısı ile değil, bakterilerin fonksiyonel kapasitesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Özellikle oral biyofilm ortamında lizojenik fajların, bakteri stres yanıtlarını modüle ederek asidik koşullara adaptasyonu kolaylaştırabileceği öne sürülmektedir. Bu durum, çürük lezyonlarının progresyonunda bazı fajların dolaylı olarak destekleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Koskella & Brockhurst, 2014).

4.7. Oral Phageome'un Klinik ve Translasyonel Önemi

Oral phageome'un detaylı olarak karakterize edilmesi, diş çürüğünün biyolojik temelinin daha bütüncül biçimde anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Faj profillerinin:

- çürük riskinin öngörülmesi
- mikrobiyal disbiyozisin erken tespiti
- tedaviye yanıtın izlenmesi

amacıyla biyobelirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmektedir (Abeles & Pride, 2014).

Ayrıca oral phageome'un, hedefe özgü biyolojik müdahaleler için bir platform sunabileceği düşünülmektedir. Mikrobiyotayı tamamen baskılamadan çürükle ilişkili bakteri gruplarını seçici olarak hedefleyebilen stratejiler, minimal invaziv diş hekimliği anlayışı ile uyumludur.

Bu bağlamda oral phageome, yalnızca temel bilim açısından değil; restoratif diş tedavisi ve koruyucu diş hekimliği uygulamaları açısından da gelecekte önemli bir rol üstlenme potansiyeline sahiptir. Bu bölümde sunulan bulgular, bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak ele alınacak olan diş çürüğü patogenezinde bakteriyofajların doğrudan ve dolaylı rolleri için kavramsal bir temel oluşturmaktadır.

5. Diş Çürüğü Patogenezinde Bakteriyofajlar

Diş çürüğü, güncel biyolojik yaklaşımlara göre yalnızca spesifik mikroorganizmaların varlığıyla açıklanabilen bir enfeksiyon hastalığı değil; oral mikrobiyomun yapısal ve fonksiyonel dengesinin bozulmasıyla ortaya çıkan dinamik ve ekolojik bir süreçtir (Marsh, 2003; Takahashi & Nyvad, 2011). Bu süreçte dental biyofilm, konak faktörleri ve çevresel etkenler arasında sürekli bir etkileşim söz konusudur. Uzun yıllar boyunca bu etkileşim ağı ağırlıklı olarak bakteriler üzerinden değerlendirilmiş; bakteriyel asit üretimi, pH düşüşü ve mine demineralizasyonu çürük patogenezinin temel mekanizmaları olarak kabul edilmiştir.

Ancak son yıllarda oral mikrobiyomun yalnızca bakterilerden ibaret olmadığı ve bakteriyel davranışların onları enfekte eden bakteriyofajlar tarafından da

şekillendirildiği anlaşılmıştır (Edlund, Santiago-Rodriguez, Boehm, & Pride, 2015; Brüssow, Canchaya, & Hardt, 2004). Bu bulgular, bakteriyofajların dış çürüğü patogenezinde pasif çevresel unsurlar değil, mikrobiyal ekosistemin aktif düzenleyicileri olabileceğini ortaya koymaktadır.

Bakteriyofajların çürük patogenezindeki en temel etkilerinden biri bakteriyel popülasyonların niceliksel ve niteliksel olarak kontrol edilmesidir. Litik döngüye giren fajlar hedef bakterileri lizise uğratarak biyofilm içindeki bakteri yoğunluğunu azaltır. Bu etki özellikle yoğun ve olgun biyofilmlerde lokal olarak ortaya çıkar ve biyofilmin mikrobiyal kompozisyonunu yeniden şekillendirebilir (Calendar, 2006; Santiago-Rodriguez, Ly, Bonilla, & Pride, 2015). Çürükle ilişkili biyofilmlerde asidojenik bakterilerin baskınlığı mine yüzeyinde uzun süreli pH düşüşlerine yol açarken, faj aracılı bakteri lizisi bu baskınlığın kırılmasına katkı sağlayabilir.

Bu bağlamda *Streptococcus mutans* gibi çürük patogenezinde merkezi rol oynayan bakterilere özgü fajlar özel önem taşımaktadır. Deneysel çalışmalar bu tür fajların biyofilm içindeki *S. mutans* yoğunluğunu azaltabildiğini ve buna bağlı olarak asit üretiminin baskılanabildiğini göstermiştir (Koo, Falsetta, & Klein, 2013). Bu etki dış çürüğünün başlangıç ve ilerleme evrelerinde kritik öneme sahip olan demineralizasyon–remineralizasyon dengesini çürük lehine kalıcı biçimde bozan asidik mikro-nişlerin sürekliliğini azaltabilir.

Diş çürüğünün biyokimyasal temelinde yer alan pH dinamikleri, bakteriyofajların dolaylı etkilerinin daha net gözlemlenebildiği alanlardan biridir. Dental biyofilm içinde karbonhidrat fermentasyonu sonucu oluşan organik asitler pH'nın kritik eşik değerlerin altına düşmesine neden olur. Asidürik bakteriler bu koşullarda metabolik aktivitelerini sürdürebilirken asidik olmayan türler baskılanır (Touger-Decker & van Loveren, 2003). Bakteriyofajlar asit üreten bakteri popülasyonlarını hedefleyerek veya bu bakterilerin metabolik yollarını etkileyen genlerin ekspresyonunu modüle ederek biyofilm içindeki pH dalgalanmalarının süresini ve şiddetini dolaylı olarak etkileyebilir (Brüssow et al., 2004). Bu durum dış sert dokularında meydana gelen mineral kaybının geri dönüşsüz hale gelmesini engelleyebilecek biyolojik bir denge unsuru olarak değerlendirilmektedir.

Dental biyofilmin patojenitesinde belirleyici bir diğer unsur biyofilmi çevreleyen ekstraselüler polimerik madde (EPS) matrisidir (Flemming & Wingender, 2010). EPS matrisi bakterilerin dış yüzeylerine sıkı şekilde tutunmasını sağlamakta, asitlerin lokal olarak hapsolmesine neden olmakta ve hem mekanik temizlik hem de antimikrobiyal ajanlara karşı biyofilmi dirençli hale getirmektedir. Bakteriyofajlar EPS matrisi üzerinde doğrudan veya dolaylı etkiler gösterebilir. EPS sentezinden sorumlu bakterilerin lizisi biyofilm

bütünlüğünün zayıflamasına yol açarken bazı fajların EPS üretimini düzenleyen genlerin ekspresyonunu baskılayabildiği bildirilmiştir (Abedon, 2008; Koo et al., 2013). Bu mekanizmalar biyofilmin daha geçirgen ve daha az stabil hale gelmesine neden olarak asitlerin dış yüzeyinde uzun süre tutulmasını zorlaştırabilir.

Bakteriyofajların dış çürüğü patogenezindeki etkileri yalnızca litik döngü ile sınırlı değildir. Oral phageome'un önemli bir bölümünü oluşturan lizojenik fajlar bakteriyel genomlara entegre olarak uzun süreli etkileşimler kurar ve bakterilerin fenotipik özelliklerini değiştirebilir (Boyd & Brüssow, 2002). Lizojenik dönüşüm yoluyla bakterilere kazandırılan genetik özellikler arasında asit toleransı, adezyon kapasitesi ve karbonhidrat metabolizması ile ilişkili genler yer alabilir (Barrangou & Marraffini, 2014). Bu durum bazı fajların çürük patogenezinde dolaylı olarak destekleyici rol oynayabileceğini; dolayısıyla bakteriyofajların etkilerinin her zaman tek yönlü ve koruyucu olmayabileceğini göstermektedir.

Bu çift yönlü etki dış çürüğünün yalnızca bakteri sayısındaki artışla değil bakterilerin fonksiyonel davranışları ile ilişkili bir hastalık olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır. Bakteriyofajlar bakteriyel virülansın düzenlenmesinde bir "ince ayar" mekanizması gibi davranarak mikrobiyal dengenin hangi yönde değişeceğini belirleyebilecek biyolojik aktörler olarak değerlendirilmektedir.

Diş çürüğü patogenezinde konak faktörleri de göz ardı edilemez. Tükürük akışı, tamponlama kapasitesi ve immün bileşenler mikrobiyal denge üzerinde belirleyici etkilere sahiptir (Humphrey & Williamson, 2001; Dawes, 2008). Bakteriyofajlar bu üçlü etkileşim ağı içinde bakteriyel yükü ve biyofilm yapısını düzenleyerek konağın immün yanıtını dolaylı olarak etkileyebilir. Biyofilm-konak ara yüzeyinde bakteriyel antijen sunumunun değişmesi lokal inflamatuvar yanıtların da farklılaşmasına yol açabilir. Bu yönüyle bakteriyofajlar çürük patogenezinde yalnızca mikrobiyal değil aynı zamanda konak yanıtını da etkileyebilen düzenleyici unsurlar olarak ele alınmalıdır.

Restoratif diş tedavisi perspektifinden bakıldığında bakteriyofajların dış çürüğü patogenezindeki rolleri önemli klinik çıkarımlar sunmaktadır. Güncel restoratif yaklaşımlar çürüğü tamamen ortadan kaldırmaktan ziyade biyolojik dengeyi yeniden kurmayı ve sağlıklı dokunun korunmasını hedeflemektedir. Bakteriyofajların mikrobiyal dengeyi seçici biçimde modüle edebilme potansiyeli bu yaklaşım ile yüksek derecede uyumludur. Çürük riskinin biyolojik belirteçleri olarak faj profillerinin değerlendirilmesi, sekonder çürük oluşumunun önlenmesi ve minimal invaziv restoratif stratejilerin desteklenmesi açısından bakteriyofajlar gelecekte önemli bir rol üstlenebilir.

6. Faj Temelli Terapötik Yaklaşımlar ve Klinik Potansiyel

Diş çürüğünün güncel biyolojik modelinde temel hedef, mikrobiyal ekosistemi tamamen ortadan kaldırmak değil; oral mikrobiyomun sağlıklı denge durumunu yeniden tesis etmek olarak tanımlanmaktadır (Marsh, 2003; Takahashi & Nyvad, 2011). Bu yaklaşım, geniş spektrumlu antibakteriyel ajanların indisriminant etkilerinin uzun vadede mikrobiyal disbiyozisi derinleştirebileceğine dair artan kanıtlarla da desteklenmektedir (Marsh & Zaura, 2017). Bu bağlamda bakteriyel popülasyonları seçici biçimde hedefleyebilen ve kommensal mikroorganizmaları büyük ölçüde koruyabilen bakteriyofajlar, diş çürüğünün önlenmesi ve kontrolünde alternatif bir biyolojik strateji olarak öne çıkmaktadır (Edlund, Santiago-Rodriguez, Boehm, & Pride, 2015; Barrangou & Marraffini, 2014).

Bakteriyofaj temelli terapötik yaklaşımların en önemli avantajı yüksek konak özgüllüğü göstermeleridir. Fajlar genellikle belirli bakteri türlerine veya hatta belirli suşlara bağlanarak enfeksiyon oluşturur. Bu özellik, çürükle ilişkili asidojenik ve asidürik bakterilerin seçici olarak baskılanmasına olanak tanırken sağlıklı oral mikrobiyomun korunmasını mümkün kılmaktadır (Hyman & Abedon, 2010; Brüssow et al., 2004). Özellikle *Streptococcus mutans*'a özgü fajların kullanıldığı deneysel çalışmalarda biyofilm içindeki hedef bakteri yükünün anlamlı biçimde azaldığı ve buna bağlı olarak asit üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (Koo, Falsetta, & Klein, 2013).

Faj temelli yaklaşımların bir diğer önemli özelliği kendini çoğaltabilme kapasiteleridir. Uygun konak bakteriler varlığında fajlar çoğalmakta ve bu durum teorik olarak düşük dozlarla dahi etkin biyolojik kontrol sağlanabilmesine olanak tanımaktadır (Clokier, Millard, Letarov, & Heaphy, 2011). Bu özellik klasik kimyasal ajanlara kıyasla farklı bir farmakodinamik profil ortaya koymakta ve fajların biyolojik sistemlerle daha uyumlu ajanlar olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte bu avantaj klinik uygulamalar açısından dozlama ve kontrol mekanizmalarının dikkatle değerlendirilmesini de zorunlu kılmaktadır.

Dental biyofilm, faj temelli terapötik stratejiler açısından hem bir hedef hem de bir engel olarak değerlendirilebilir. Biyofilmin kompleks yapısı antimikrobiyal ajanların penetrasyonunu sınırlarken bakteriyofajlar biyofilm içinde lokal lizis oluşturma ve biyofilm mimarisini bozma potansiyeline sahiptir (Abedon, 2008). Fajların EPS matrisi içerisinde mikrokannalar oluşturabildiği ve bu sayede biyofilmin geçirgenliğini artırabildiği gösterilmiştir (Koo et al., 2013). Bu özellik fajların yalnız başına değil diğer biyolojik veya kimyasal ajanlarla kombine stratejiler içinde kullanılabilmesini de mümkün kılmaktadır.

Restoratif diş tedavisi perspektifinden bakıldığında faj temelli yaklaşımlar özellikle minimal invaziv diş hekimliği anlayışı ile örtüşmektedir. Güncel restoratif yaklaşımlar çürük lezyonunun tamamen elimine edilmesinden ziyade aktif çürük sürecinin durdurulmasını ve sağlıklı dokunun korunmasını hedeflemektedir. Fajların çürükle ilişkili bakteri yükünü seçici olarak azaltarak biyolojik dengeyi desteklemesi bu yaklaşımın biyolojik ayağını güçlendirebilir. Özellikle sekonder çürük riskinin yüksek olduğu restoratif kenar bölgelerinde faj temelli biyolojik destek stratejilerinin potansiyel faydaları tartışılmaktadır.

Fajların doğrudan ağız ortamına uygulanabilmesine yönelik çeşitli formülasyon stratejileri literatürde yer almaktadır. Gargara, jel veya biyofilm taşıyıcı sistemler aracılığıyla fajların oral kaviteye uygulanabileceği ve hedef bakterilerle doğrudan temasının sağlanabileceği öne sürülmektedir (Koo et al., 2013; Barrangou & Marraffini, 2014). Bunun yanı sıra restoratif materyallerin yüzeyine immobilize edilen fajların restorasyon çevresinde biyofilm oluşumunu sınırlayabileceği fikri de deneysel düzeyde ilgi çekmektedir. Bu tür yaklaşımlar restoratif materyallerin biyolojik uyumluluğunu artırma potansiyeli taşımaktadır.

Bununla birlikte faj temelli terapötik stratejilerin klinik uygulamaya geçişinde önemli zorluklar bulunmaktadır. Oral ortamın sürekli değişen pH, tükürük akışı ve mekanik stres koşulları faj stabilitesini ve etkinliğini etkileyebilir (Dawes & Wong, 2019). Ayrıca lizojenik fajların bakteriyel virülans üzerindeki potansiyel etkileri faj seçiminin dikkatle yapılmasını zorunlu kılmaktadır (Boyd & Brüssow, 2002). Bu nedenle klinik uygulamalarda litik fajların tercih edilmesi ve faj genomlarının ayrıntılı biçimde karakterize edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Güvenlik ve regülasyon konuları da faj temelli yaklaşımların klinik entegrasyonunda kritik öneme sahiptir. İnsan oral viromunun doğal bir bileşeni olan bakteriyofajların genellikle iyi tolere edildiği düşünülse de uzun dönem etkiler ve bireyler arası farklılıklar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (Abeles & Pride, 2014). Ayrıca standart dozlama, uygulama sıklığı ve tedavi süresi gibi parametrelerin belirlenmesi için ileri düzey translasyonel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son olarak faj temelli terapötik yaklaşımlar diş çürüğünün yönetiminde tek başına bir çözüm olarak değil; florür uygulamaları, remineralizasyon stratejileri ve davranışsal müdahalelerle birlikte ele alınması gereken tamamlayıcı biyolojik araçlar olarak değerlendirilmelidir. Bu bütüncül yaklaşım diş çürüğünün multifaktöriyel doğası ile uyumludur ve gelecekte kişiselleştirilmiş çürük yönetimi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyabilir.

7. Sonuç ve Gelecek Perspektifler

Diş çürüğü günümüzde yalnızca bakteriyel bir enfeksiyon olarak değil; oral mikrobiyomun yapısal ve fonksiyonel dengesinin bozulmasıyla ortaya çıkan dinamik ve multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Marsh, 2003; Takahashi & Nyvad, 2011). Bu bakış açısı, çürük patogenezinin yalnızca belirli bakteri türlerinin varlığı ile açıklanamayacağını; aksine mikrobiyal topluluklar, çevresel faktörler ve konak yanıtları arasındaki karmaşık etkileşimlerin belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çerçevede bakteriyofajlar, uzun yıllar boyunca ihmal edilmiş olmalarına rağmen oral mikrobiyal ekosistemin düzenlenmesinde kritik rol oynayan biyolojik aktörler olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Bu kitap bölümünde sunulan kanıtlar bakteriyofajların diş çürüğü patogenezinde yalnızca pasif çevresel unsurlar olmadığını; bakteriyel popülasyonları, biyofilm mimarisini, asit üretimini ve virülans faktörlerini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilen aktif düzenleyiciler olduğunu göstermektedir (Edlund, Santiago-Rodriguez, Boehm, & Pride, 2015; Brüssow, Canchaya, & Hardt, 2004; Koo, Falsetta, & Klein, 2013). Litik fajlar aracılığıyla hedef bakterilerin lizisi çürükle ilişkili asidojenik popülasyonların baskılanmasına katkı sağlarken, lizojenik fajların bakteriyel gen ekspresyonu üzerindeki etkileri çürük sürecinin fonksiyonel boyutunu daha da karmaşık hale getirmektedir (Boyd & Brüssow, 2002; Barrangou & Marraffini, 2014). Bu çift yönlü etki bakteriyofajların diş çürüğü patogenezindeki rollerinin bağlama, konak bakteriye ve çevresel koşullara bağımlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Oral phageome kavramının literatüre girmesiyle birlikte sağlıklı ve çürükle ilişkili ağız ortamları arasındaki farkların yalnızca bakteriyel kompozisyonla sınırlı olmadığı; faj profillerinin de anlamlı biçimde değiştiği anlaşılmıştır (Abeles & Pride, 2014; Santiago-Rodriguez, Ly, Bonilla, & Pride, 2015). Bu bulgular oral phageome'un diş çürüğü için potansiyel bir biyolojik belirteç olabileceğini ve çürük riskinin değerlendirilmesinde yeni bir boyut kazandırabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte mevcut veriler büyük ölçüde kesitsel ve deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Bu nedenle faj profillerinin klinik risk değerlendirme araçlarına entegre edilebilmesi için uzun dönemli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Restoratif diş tedavisi perspektifinden bakıldığında bakteriyofajların sunduğu biyolojik potansiyel özellikle minimal invaziv ve biyolojik temelli yaklaşımlar ile uyumludur. Güncel restoratif anlayış çürük lezyonlarının tamamen elimine edilmesinden ziyade aktif çürük sürecinin kontrol altına alınmasını ve sağlıklı dokunun korunmasını hedeflemektedir. Bakteriyofajların mikrobiyal dengeyi seçici biçimde modüle edebilme yeteneği bu yaklaşımın biyolojik temelini

güçlendirebilecek niteliktedir. Özellikle sekonder çürük riskinin yüksek olduğu restoratif kenar bölgelerinde faj temelli stratejilerin destekleyici biyolojik araçlar olarak kullanımı gelecekte önem kazanabilir.

Bununla birlikte faj temelli yaklaşımların klinik uygulamaya entegrasyonu önünde önemli bilimsel ve pratik engeller bulunmaktadır. Oral ortamın dinamik yapısı, faj stabilitesi, uygun faj seçimi, dozlama ve uygulama sıklığı gibi konular henüz standartlaştırılmış değildir (Dawes & Wong, 2019). Ayrıca lizojenik fajların bakteriyel virülans üzerindeki potansiyel etkileri faj terapilerinin dikkatle planlanmasını ve genomik düzeyde ayrıntılı karakterizasyonu zorunlu kılmaktadır (Boyd & Brüssow, 2002). Bu nedenle klinik uygulamalarda kullanılacak fajların litik özellikte olması, genetik açıdan güvenliğinin gösterilmesi ve hedef bakteri özgüllüğünün net olarak tanımlanması büyük önem taşımaktadır.

Gelecekteki araştırmaların bakteriyofajları tek başına terapötik ajanlar olarak değil; çok bileşenli ve kişiselleştirilmiş çürük yönetimi stratejilerinin bir parçası olarak ele alması gerekmektedir. Florür uygulamaları, remineralizasyon ajanları, yapay tükürük sistemleri ve davranışsal müdahalelerle kombine edilen faj temelli yaklaşımlar diş çürüğünün multifaktöriyel doğası ile daha uyumlu çözümler sunabilir. Ayrıca metagenomik ve metaviromik analizlerin klinik araştırmalara entegrasyonu bireye özgü oral mikrobiyal ve faj profillerinin tanımlanmasına olanak tanıyarak kişiselleştirilmiş diş hekimliği uygulamalarının önünü açabilir.

Sonuç olarak bakteriyofajlar diş çürüğü patogenezinde uzun süre göz ardı edilmiş ancak günümüzde giderek daha iyi anlaşılan biyolojik aktörlerdir. Mevcut literatür bu ajanların oral mikrobiyal ekosistemin düzenlenmesinde ve çürük sürecinin modülasyonunda önemli roller üstlenebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte bu potansiyelin klinik pratiğe güvenli ve etkin biçimde aktarılabilmesi için disiplinler arası iş birliği, ileri düzey temel bilim çalışmaları ve iyi tasarlanmış klinik araştırmalar gereklidir. Bu kitap bölümü oral bakteriyofajların diş çürüğü ile olan ilişkisini bütüncül bir bakış açısıyla ele alarak gelecekteki araştırmalara ve klinik uygulamalara bilimsel bir çerçeve sunmayı amaçlamaktadır.

KAYNAKÇA

- Abedon, S. T. (2008). *Bacteriophage ecology: Population growth, evolution, and impact of bacterial viruses*. Cambridge University Press.
- Abedon, S. T. (2019). Phage-biofilm interactions: Implications for phage therapy. *Viruses*, 11(6), 537.
- Abeles, S. R., & Pride, D. T. (2014). Molecular bases and role of viruses in the human microbiome. *Journal of Molecular Biology*, 426(23), 3892–3906.
- Abeles, S. R., Ly, M., Santiago-Rodriguez, T. M., & Pride, D. T. (2015). Effects of long-term antibiotic therapy on human oral and fecal viromes. *PLoS ONE*, 10(8), e0134941.
- Ackermann, H. W. (2007). Bacteriophage classification. *Advances in Virus Research*, 51, 135–201.
- Banas, J. A., & Vickerman, M. M. (2003). Glucan-binding proteins of the oral streptococci. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(2), 89–99.
- Barrangou, R., & Marraffini, L. A. (2014). CRISPR-Cas systems: Prokaryotes upgrade to adaptive immunity. *Molecular Cell*, 54(2), 234–244.
- Belda-Ferre, P., Alcaraz, L. D., Cabrera-Rubio, R., et al. (2012). The oral metagenome in health and disease. *The ISME Journal*, 6(1), 46–56.
- Bowen, W. H., Burne, R. A., Wu, H., & Koo, H. (2018). Oral biofilms: Pathogens, matrix, and polymicrobial interactions in microenvironments. *Trends in Microbiology*, 26(3), 229–242.
- Boyd, E. F., & Brüssow, H. (2002). Common themes among bacteriophage-encoded virulence factors and diversity among the bacteriophages involved. *Trends in Microbiology*, 10(11), 521–529.
- Brüssow, H., Canchaya, C., & Hardt, W. D. (2004). Phages and the evolution of bacterial pathogens. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 68(3), 560–602.
- Brüssow, H., & Hendrix, R. W. (2002). Phage genomics: Small is beautiful. *Cell*, 108(1), 13–16.
- Calendar, R. (2006). *The bacteriophages* (2nd ed.). Oxford University Press.
- Clokier, M. R. J., Millard, A. D., Letarov, A. V., & Heaphy, S. (2011). Phages in nature. *Bacteriophage*, 1(1), 31–45.
- Dalmasso, M., de Haas, E., Neve, H., et al. (2015). Isolation of a bacteriophage with activity against *Streptococcus mutans* biofilms. *PLoS ONE*, 10(9), e0138651.
- Dawes, C. (2008). Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *Journal of Dental Research*, 87(7), 626–632.

- Dawes, C., & Wong, D. T. W. (2019). Role of saliva and salivary diagnostics in the advancement of oral health. *Journal of Dental Research*, 98(2), 133–141.
- Deo, P. N., & Deshmukh, R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 23(1), 122–128.
- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., et al. (2010). The human oral microbiome. *Journal of Bacteriology*, 192(19), 5002–5017.
- Edlund, A., Santiago-Rodriguez, T. M., Boehm, T. K., & Pride, D. T. (2015). Bacteriophage and their potential roles in the human oral cavity. *Journal of Oral Microbiology*, 7, 27423.
- Featherstone, J. D. B. (2004). The continuum of dental caries—Evidence for a dynamic disease process. *Journal of Dental Research*, 83(Spec Iss C), C39–C42.
- Fejerskov, O., Nyvad, B., & Kidd, E. (2015). *Dental caries: The disease and its clinical management* (3rd ed.). Wiley-Blackwell.
- Flemming, H. C., & Wingender, J. (2010). The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*, 8(9), 623–633.
- Gross, E. L., Beall, C. J., Kutsch, S. R., et al. (2012). Dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA analysis. *PLoS ONE*, 7(10), e47722.
- 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.
- Hannig, M., & Joiner, A. (2006). The structure, function and properties of the acquired pellicle. *Monographs in Oral Science*, 19, 29–64.
- Howard-Varona, C., Hargreaves, K. R., Abedon, S. T., & Sullivan, M. B. (2017). Lysogeny in nature. *The ISME Journal*, 11, 1511–1520.
- Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(2), 162–169.
- Hyman, P., & Abedon, S. T. (2010). Bacteriophage host range and bacterial resistance. *Advances in Applied Microbiology*, 70, 217–248.
- Kilian, M., Chapple, I. L. C., Hannig, M., et al. (2016). The oral microbiome. *British Dental Journal*, 221(10), 657–666.
- Koo, H., Falsetta, M. L., & Klein, M. I. (2013). The exopolysaccharide matrix. *Journal of Dental Research*, 92(12), 1065–1073.

- Koskella, B., & Brockhurst, M. A. (2014). Bacteria–phage coevolution. *Nature Reviews Microbiology*, 12(8), 519–529.
- Loesche, W. J. (1986). Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiological Reviews*, 50(4), 353–380.
- Ly, M., Abeles, S. R., Boehm, T. K., et al. (2014). Altered oral viral ecology in association with periodontal disease. *mBio*, 5(3), e01133–14.
- Madigan, M. T., Bender, K. S., Buckley, D. H., Sattley, W. M., & Stahl, D. A. (2018). *Brock biology of microorganisms* (15th ed.). Pearson.
- Manrique, P., Dills, M., & Young, M. J. (2017). The human gut phage community and its implications for health and disease. *Viruses*, 9(6), 141.
- Marsh, P. D. (1994). Microbial ecology of dental plaque. *Advances in Dental Research*, 8(2), 263–271.
- Marsh, P. D. (2003). Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology*, 149(2), 279–294.
- Marsh, P. D., & Zaura, E. (2017). Dental biofilm: Ecological interactions in health and disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(Suppl 18), S12–S22.
- Mira, A., Simon-Soro, A., & Curtis, M. A. (2017). Role of microbial communities in oral diseases. *The ISME Journal*, 11(8), 1708–1719.
- Norman, J. M., Handley, S. A., & Virgin, H. W. (2014). Kingdom-agnostic metagenomics. *Gastroenterology*, 146(6), 1459–1469.
- Pride, D. T., Salzman, J., Haynes, M., et al. (2012). Analysis of the human salivary virome. *The ISME Journal*, 6(5), 915–926.
- Reyes, A., Semenkovich, N. P., Whiteson, K., Rohwer, F., & Gordon, J. I. (2012). Going viral: Next-generation sequencing of phage populations. *Nature Reviews Microbiology*, 10(9), 607–617.
- Sulakvelidze, A., Alavidze, Z., & Morris, J. G. (2001). Bacteriophage therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(3), 649–659.
- Takahashi, N., & Nyvad, B. (2011). The role of bacteria in the caries process. *Journal of Dental Research*, 90(3), 294–303.
- ten Cate, J. M. (1999). The mechanism of action of fluoride. *Acta Odontologica Scandinavica*, 57(6), 325–329.
- Thingstad, T. F. (2000). Mechanisms controlling abundance of bacterial viruses. *Limnology and Oceanography*, 45(6), 1320–1328.
- Touger-Decker, R., & van Loveren, C. (2003). Sugars and dental caries. *American Journal of Clinical Nutrition*, 78(4 Suppl), 881S–892S.

- Weitz, J. S., & Wilhelm, S. W. (2012). Ocean viruses and microbial communities. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(6), 1316–1337.
- Zaura, E., Keijser, B. J. F., Huse, S. M., & Crielaard, W. (2009). Defining the healthy oral microbiome. *BMC Microbiology*, 9, 259.



BÖLÜM 44

Mikrobiyal Disbiyoz, Titanyum Salınımı ve Peri-İmplantitis

Aysan Lektemür Alpan¹

GİRİŞ

Peri-implantitis kavramı, nispeten yeni bir hastalık türü olarak ilk kez 1990 yılında bir bilimsel dergide geçmiştir. 2017 Dünya Çalıştayında varılan en son konsensüs tanımında, peri-implantitis, mukozal inflamasyon ve ilerleyici peri-implant kemik kaybı ile karakterize, plakla ilişkili bir durum olarak tanımlanmıştır (Berglundh et al., 2018). Peri-implantitis gerçekten plakla ilişkili olmakla birlikte, sadece plakla ilişkilendirilemez. Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun S3 kılavuzlarında yer alan son önerilere göre, küretler/ultrasonik aletler ile implant yüzeyinin temizlenmesi ve gerekli antimikrobiyal önlemlerin alınması, implant çevresi debridmanında birincil yaklaşım olarak görülmektedir (Herrera et al., 2023). Ancak, hastalık çözülme oranlarının büyük ölçüde %50'nin altında olması nedeniyle (Garaicoa-Pazmino et al., 2025), bu önlemlerin etkinliği sorgulanabilir. Peri-implantitis ve periodontitis arasındaki mekanik debridman tedavisine verilen yanıtta belirgin farklılıklar olması, peri-implantitisin altında yatan etiyolojik mekanizmaların daha detaylı araştırılması gerektiğini göstermiştir. Peri-implantitisin etiyolojisine katkıda bulunan implant spesifik faktörlerin araştırılması sırasında, peri-implant plak ve dokularda titanyum mikro partikülleri (i-TiPs) şeklinde gözlenebilen titanyum implant bozulma ürünleri dikkat çekmiştir (Chen et al., 2023; Spinell et al., 2023).

i-TiP'lerin tanımlanması, implant çevresi mukozal bariyer bağışıklığının, homeostazın konak-mikrobiyom-biyomateryal etkileşimleri arasındaki sağlıklı dengeye bağlı olduğu, ayrı bir mikro ortam olduğu hipotezini ortaya çıkarmıştır (D. Daubert, Pozhitkov, McLean, & Kotsakis, 2018; Eger, Sterer, Liron, Kohavi, & Gabet, 2017; Kotsakis et al., 2021). Bu hipotez, protez eklemlerden kaynaklanan i-TiP'lerin canlı bakteriler olmasa bile inflamozomu ve diğer proenflamatuvar yolakları aktive ettiğini kesin olarak gösteren ortopedi alanındaki titiz verilere dayanmaktadır. i-TiP'ler, enflamatuvar osteolitik lezyonların birincil etiyolojik ajanı olarak kabul edilmekte olup bu klinik durumu "titanyum parçacıkları kaynaklı osteoliz" olarak adlandırılmaktadır (Q. Wang et al., 2024). Ağız ortamında ise titanyuma karşı verilen immünolojik yanıtlar, plak biyofilmlerinin de eklenmesiyle daha da karmaşık hale gelmektedir. Böylece doku bağışıklık mekanizmaları peri-implantitis durumunda biyomateryal

¹ Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
0000-0002-5939-4783

bileşenleriyle de karşı karşıyadır. Bağışıklık hücreleri, maruz kalınan titanyum dioksit implant yüzeyine sürekli olarak etkileşime girer ve tepki verir (B. Wang et al., 2024; W. P. Yu et al., 2021). Peri-implant inflamasyonun mekanik etkilerini anlamak için, konak-mikrobiyom-biyomateryal (K-M-B) üçgenini osteoimmün disbiyoz olarak değerlendirmek gerekir. Bu üçgende etkileşimler karşılıklıdır (Albrektsson et al., 2022). Yapılan insan çalışmalarında K-M-B etkileşimlerine yanıt olarak biyomalzemenin biyolojik sıvılar içinde bozulmaya uğradığını gösterilmiştir (Fretwurst et al., 2016; Rodrigues et al., 2013; Safioti, Kotsakis, Pozhitkov, Chung, & Daubert, 2017). Bozulma sonucunda ortaya çıkan titanyum partikülleri yerel mikroçevre üzerinde disbiyozla doğru kaymayı teşvik etmektedir. Mekanik debridman sonrasında bile parçacıkların kalıcı olması, bu enflamatuvar durumun mevcut tedavilere dirençli olmasında önemli bir rol oynayabilir. Sonuç olarak bu kitap bölümü, bakteriyel biyofilm ile birlikte i-TiP'lerin eş zamanlı olarak etiyojik faktör olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini amaçlamaktadır.

İmplant çevresi ortamı periodontal dokulardan farklıdır. Bu ortam: implant çevresi sulkus-implant ve abutment yüzeyleri-implant-abutment mikro boşluk arayüzü gibi belirli habitatlardan oluşmaktadır.

Peri-implant Sulkus

İmplantların çevresindeki dokular, implant cerrahisi sırasında kaldırılan flebin iyileşmesi sırasında oluşur. Doğal dişlerdeki birleşme epiteline benzer ancak aynı olmayan histolojik işlev ve forma sahip bir birleşme epitelisi oluşur. Doğal dişlere göre belirgin bir fark ise birleşim epitelinin altında bulunan bağ dokusunun yapısıdır. Peri-implant mukozal bağ dokusundaki kolajen lifleri abutment yüzeyine paralel bir yönelim gösterirken bu durum diş-sement yüzeyinde dik bir yönelim göstermektedir. Bağ dokusu bağlanmasının plak içermeyen bir ortamda bariyer fonksiyonu açısından önemli bir dezavantaj oluşturmadığı bulunmuştur (Buser et al., 1992). Plaktan arınmış bir ortam klinik açıdan zorlayıcı olmaktadır bu yüzden neredeyse her üç implanttan ikisinde peri-implant inflamasyon görülmektedir (Derks & Tomasi, 2015). İmplant çevresi epitelinin apikal sızdırmazlığının, periodontal ortama göre daha az dirençli olduğu bildirilmiştir (Mombelli, Mühle, Brägger, Lang, & Bürgin, 1997). Hayvan deneylerinin tam olarak insanı taklit etmediği göz önünde bulundurulsa da yapılan hayvan çalışmalarında implantların yerleştirildikten sonraki iyileşme periyodunda sık klinik sondalama yapmanın peri-implant ortamdaki epitel ve bağ dokularının bağlanmasını önemli ölçüde bozduğu gösterilmiştir (Schwarz, Mihatovic, Ferrari, Wieland, & Becker, 2010).

İmplant-Abutment Arayüzü

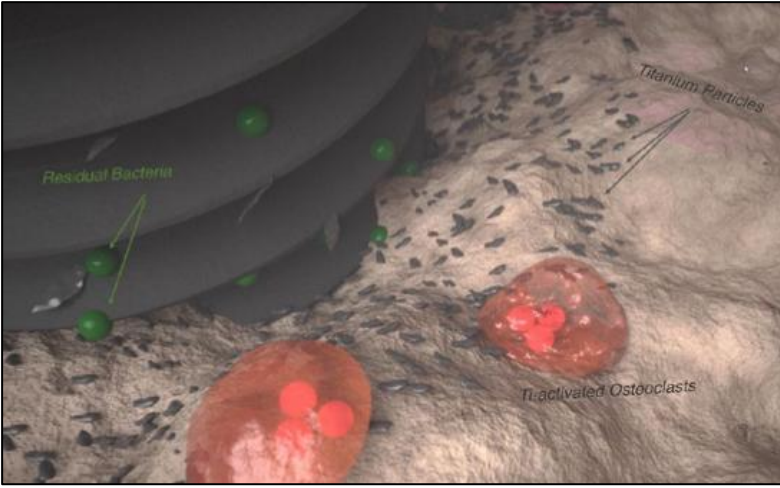
İmplantlar genellikle implant ve abutment arasında mikron ölçeğinde boşluklar bulunan iki parçalı yapılardır. Bu boşluklar, implant-abutment arayüzünün tasarımından etkilenir ve bakteriyel kolonizasyon sonucu ortaya çıkan

enflamatuvar yanıt için bir alan oluşturabilir (Albrektsson & Wennerberg, 2004). Titanyum implantların çevresinde, osseointegrasyonu destekleyen titanyum gövdesi değil, titanyum yüzey oksitleridir (Mouhyi, Dohan Ehrenfest, & Albrektsson, 2012). Bununla birlikte, orta derecede pürüzlü yüzeyler osseointegrasyonu artırır (Albrektsson & Wennerberg, 2004). Yüzey pürüzlülüğü, yüzey yükü ve hidrofobiklik gibi yüzey özelliklerinde farklılıklar olabilir; bu özelliklerin tümü bakteriyel bağlanma ve kolonizasyonda rol oynayarak osseointegrasyon sonucunu etkilenmiş olur.

BİYOLMALZEME BAKIŞ AÇISI

Kırmızı kompleks bakterilerin, hastalığın ilerlemesine yol açan periodontal bağ dokusunun anormal iltihaplanmasını düzenlenmede önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca yapılan araştırmalar kırmızı kompleks bakterilerinin, konakçının doğuştan gelen bağışıklık sistemini bozma yetisine sahip olduğunu da göstermiştir (Hajishengallis & Lamont, 2012). Bu da öncelikle gram-negatif patojenik periodontal mikrobiyotanın oluşumuna sebep olur. Gram-negatif bakterilerinin periodontitiste birincil rol oynadığı hipotezi, tek köklü dişlerde, mekanik biyofilm giderme veya gram-negatif bakterilere karşı verilen antibiyotik terapisinden sonra periodontitis tedavisindeki yüksek başarı oranları ile desteklenmektedir(López, Gamonal, & Martinez, 2000). Buna karşın mevcut kanıtlar, bu tedavilerin peri-implantitis tedavisinde etkisiz olduğunu göstermektedir(Oen, Leknes, Lund, & Bunaes, 2021). Peri-implantitisin antimikrobiyal tedaviye karşı gösterdiği yüksek direnç, dişlerle karşılaştırıldığında tedaviye yanıt verme konusunda temel farklılıkları belirlemek için, peri-implantitis patogenezi üzerinde çalışmalar yapılmasına yol açmıştır.

Birçok araştırma grubu, peri-implantitis vakalarının, implant çevresi dokularında mikroskopik olarak izlenebilir titanyum parçacıkları şeklinde titanyum implant bozulma ürünlerinin varlığıyla ilişkili olduğunu ve kullanılan teste bağlı olarak vakaların %75 ila %100'ünde tespit edildiğini bulmuştur (Fretwurst et al., 2016; Olmedo, Nalli, Verdú, Paparella, & Cabrini, 2013; Rakic et al., 2022; Wilson, 2021) . Bu nedenle, peri-implantitiste abiyotik bir maruziyet faktörü olarak titanyum biyomateryalinin bozulmasını araştırmaya olan ilgi artmıştır. (Şekil1)



Şekil 1.

İmplant çevresindeki mikro ortamda bulunan titanyum parçacıklarının implant çevresindeki bakterilerle sinerjik etki yapabileceğini gösteren çizim (Kotsakis & Ganesan, 2025).

Bu hipotezle ilgili iki ana soru bulunmaktadır: İlk olarak, biyomateryal bozulması klinik olarak meydana gelir mi ve neden sadece bazı implantları etkilerken diğerlerini etkilemez?

İkincisi, *in-vivo* titanyum bozulmasının peri-implantitisin seyrini değiştirebileceğine dair biyolojik olasılık nedir?

İlk soruya ilişkin olarak yapılan araştırmalar, titanyum parçacıklarının implant çevresi dokularında ve plakta hastalık durumunda mevcut olduğunu ancak sağlıklı durumlarda nadiren bulunduğunu göstermiştir (Alrabeah, Brett, Knowles, & Petridis, 2017; D. Daubert et al., 2018; D. M. Daubert, Pozhitkov, Safioti, & Kotsakis, 2019; Olmedo et al., 2013; Safioti et al., 2017). Ayrıca insan peri-implantitisinde i-TiP'lere bitişik alanlarda RANK-L protein ekspresyonunda önemli bir artış olduğu bulunmuştur (Berryman et al., 2020). Yoğun kortikal kemikte implantların birincil yerleştirilmesinin bile titanyum parçacıklarının salınmasına yol açabileceği gösterilmiştir (Chen et al., 2023). Ancak aerobik bir ortamda birincil partikül salınımının tek başına, peri-implantitis gelişimine yol açan uzun süreli partikül salınımına neden olması olası değildir (Berbel, Banczek, Karoussis, Kotsakis, & Costa, 2019). Peri-implantitiste bulunan partiküllerin kaynağı, biyokorozyon, tribokorozyon (korozyon ve aşınmanın birleşik etkisiyle oluşan bozulma süreci) veya iyatrojenik korozyon olarak tanımlanmıştır. *İn-vitro* sistemlerde, asit üreten mikrobiyal yapının varlığının titanyum korozyon direncini azaltabileceğini göstermiştir. Bu bulgu, dental plağın tek başına titanyum parçacıklarının ikincil salınımını kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, peri-implant sulkusta anaerobik

enflamatuvar koşulların yokluğunda titanyumun yeniden pasivasyon potansiyeli mevcuttur(Berbel et al., 2019) . Bu nedenle, kommensal mikrobiyatanın varlığının, hastalık ilerlemesinde tek başına bir faktör olarak hareket edecek ölçüde titanyum yüzeylerini bozması beklenmez ancak implant çevresinde inflamasyon oluştuğunda bunu arttıran bir faktör olabilir(Kotsakis et al., 2024). Son olarak titanyum fırçaların veya ultrasonik aletler gibi titanyum implantlara uygulanan mekanik aşındırma tedavisinin implantın mikro pürüzlülüğünü değiştirdiğini ve pasivasyon tabakasını aşındırdığı tespit edilmiştir (Kotsakis et al., 2021). Önemli olarak, titanyum fırçalar ile yapılan mekanik aşındırma anaerobik enflamatuvar ortamda implant çevresinde sürekli olarak ikincil partikül salınımına yol açmaktadır. Bu da titanyumun yeniden pasivasyon kapasitesini engellemektedir(Albrektsson et al., 2022).

İkinci soru, titanyumun vücut içindeki bozulmasının implant çevresindeki enfeksiyon seyrini değiştirebileceği biyolojik olasılıkla ilgilidir. Yapılan çalışmalar, titanyum parçacıklarına maruz kalmanın implant çevresi dokulardaki iltihaplanma zincirlerini değiştirebileceğini göstermektedir. Bunlar arasında, çözülmeyen yıkıcı enfeksiyona yol açan toll-like reseptör aktivasyonu, inflamozom ve kompleman sinyalleşmesi bulunmaktadır (Kajikawa et al., 2022; Pettersson et al., 2017). Periodontal ve implant çevresi enfeksiyonunda rol oynayan bağışıklık yolları çok benzerdir ve alveoler kemik kaybıyla ilişkilidir.

Ayrıca, K-M-B bağışıklık tepkileri ve oksidatif stres tepkileri, peri-implantitiste önemli yer kaplamaktadır (Freitag et al., 2023). Periodontitisteki enflamatuvar aktivasyon titanyumun katkısı olmadan bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS) aracılığıyla gerçekleşirken peri-implantitiste LPS'ye ek olarak titanyum partikülleriyle daha karmaşık hale gelir (Pettersson et al., 2017; St. Pierre et al., 2010; R. Yu et al., 2023). Buna ek olarak, bu antimikrobiyal tedavilerin bazıları, özellikle mekanik aşındırıcılar, titanyum parçacıklarının salınım oranını büyük ölçüde artırır ve enflamatuvar yükü sürdürür. Sonuç olarak, periodontitis ve peri-implantitis vakalarında enflamatuvar yanıt benzer olsa da farklı tedavi stratejileri gerektiren şey etiyolojik nedenlerin bileşenlerindeki farktır (D. Daubert et al., 2023; D. Daubert et al., 2018).

Peri-implantitiste değişen transkripsiyon programlarına ilişkin mevcut insan araştırmalarına göre yüksek düzeyde upregüle olan ana yollar endozomal-lizozomal, enflamatuvar ve C3 kompleman yollarıdır (Ganesan et al., 2022; Martin, Zhou, Singh, & Kotsakis, 2022; Pettersson et al., 2017). Bu nedenle, hedefe yönelik konak modülasyon stratejileri bu yönde odaklanmalıdır. Şu anda, peri-implantitis enflamatuvar yollarıyla ilgili geliştirilmiş tek ilaç, bir kompleman inhibitörüdür (AMY-101). Bu molekül, diş eti enfeksiyonunun farmakolojik inhibisyonu için test edilmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Ayrıca, implant çevresi iltihabında kompleman aktivasyonu saptanmıştır (Kajikawa et al., 2022).

MİKROBİYOM BAKIŞ AÇISINDAN PERİ-İMLANT DİSBİYOZ

Peri-implant mukozit ve peri-implantitis, sırasıyla gingivitis ve periodontitis ile klinik olarak benzer kabul edilir. Kültür bazlı yapılan erken dönem çalışmalarda peri-implantitis ve periodontitis arasında *Bacteroidetes* ve *Fusobacterium* gibi benzer türler tespit edilmiştir (Mombelli, van Oosten, Schurch, & Land, 1987). Kumar ve ark. gerçekleştirdiği bir 16S pirosekanslama çalışmasına göre, peri-implantitiste daha düşük çeşitlilik ve benzersiz bakteri türleri olduğunu ortaya konulmuştur. Bu bakteriler ağırlıklı olarak gram-negatif türlerden oluşmaktadır (Kumar, Mason, Brooker, & O'Brien, 2012). Bir kohort çalışmada ise peri-implantitis ile ilişkili *Treponema* türünü tanımlanarak implant spesifik mikrobiyom kavramı daha da doğrulanmıştır (Maruyama et al., 2014). Daubert ve ark.(D. Daubert et al., 2018) implant çevresindeki her plak örneğini inceleyerek titanyum konsantrasyonunu değerlendirip örneklerin titanyum pozitif veya titanyum negatif topluluklar olarak sınıflandırılmasını sağlayarak bir çalışma gerçekleştirmiştir. Sonuçlara göre; titanyum, sağlıklı örneklerde yaygın olarak bulunmamakla birlikte hastalık durumunda implant çevresi plaklarında büyük miktarda salınmıştır. *Veillonella parvula* türünün göreceli bolluğu, titanyum konsantrasyonundaki artışla pozitif korelasyon göstermiştir. Bu durum, implantlara özgü mikrobiyotaların, yerel abiyotik maruziyet faktörü olarak titanyumun varlığıyla şekillendiğini göstermektedir.

Peri-implantitis mikrobiyomda periodontal patojenlerin daha yüksek oranlarda bulunduğu tespit edilmiştir. Özellikle peri-implantitiste yüksek miktarlarda *Bacteroidetes* tanımlanmıştır (Sanz-Martin et al., 2017). Bununla birlikte, peri-implant ve periodontal mikrobiyom karşılaştırıldığında hem sağlık hem de hastalık açısından farklı özelliklere sahip olduğu anlaşılmıştır (Dabdoub, Tsigarida, & Kumar, 2013; D. Daubert et al., 2018). Song ve ark. (Song et al., 2024) *Porphyromonas endodontalis*'i peri-implantitis ile ilişkilendirilen ve flagellası ile ilgili işlevsel farklılıkları belirleyen ilk metagenomik çalışmayı gerçekleştirmiştir. *Fusobacterium nucleatum* da peri-implantitis ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Ghensi et al., 2020).

Ancak, peri-implantitiste konak-mikrobiyom etkileşimler hakkındaki bilgilerde eksiklikler bulunmaktadır ve bu konudaki araştırmalar sınırlıdır. Bu eksiklik, implant çevresi boşluğundaki dinamikleri anlamayı etkilemektedir.

SONUÇLAR

Farklı araştırma gruplarının bulgularına göre peri-implantitiste, mikrobiyal disbiyozun titanyum salınımı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak mevcut veriler, titanyum salınımının disbiyotik değişimden önce mi, aynı anda mı yoksa sonra mı gerçekleştiğini kesin olarak ortaya koyamamaktadır. Titanyum parçacıklarının peri-implantitisin etiyolojisi için önemini belirtmek biyofilmin önemini gölgede bırakmamalıdır. Aksine, titanyum parçacıklarının varlığı plak biyofilmine karşı verilen bağışıklık tepkisini daha karmaşık hale getirerek peri-implantitis ve periodontitis arasındaki hastalık ilerlemesindeki farklılıklara katkıda bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Albrektsson, T., Tengvall, P., Amengual, L., Coli, P., Kotsakis, G. A., & Cochran, D. (2022). Osteoimmune regulation underlies oral implant osseointegration and its perturbation. *Front Immunol*, *13*, 1056914. doi:10.3389/fimmu.2022.1056914
- Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2004). Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont*, *17*(5), 536-543.
- Alrabeah, G. O., Brett, P., Knowles, J. C., & Petridis, H. (2017). The effect of metal ions released from different dental implant-abutment couples on osteoblast function and secretion of bone resorbing mediators. *J Dent*, *66*, 91-101. doi:10.1016/j.jdent.2017.08.002
- Berbel, L. O., Banczek, E. D. P., Karoussis, I. K., Kotsakis, G. A., & Costa, I. (2019). Determinants of corrosion resistance of Ti-6Al-4V alloy dental implants in an In Vitro model of peri-implant inflammation. *PLoS One*, *14*(1), e0210530. doi:10.1371/journal.pone.0210530
- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., . . . Zitzmann, N. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, *89 Suppl 1*, S313-S318. doi:10.1002/JPER.17-0739
- Berryman, Z., Bridger, L., Hussaini, H. M., Rich, A. M., Atieh, M., & Tawse-Smith, A. (2020). Titanium particles: An emerging risk factor for peri-implant bone loss. *Saudi Dent J*, *32*(6), 283-292. doi:10.1016/j.sdentj.2019.09.008
- Buser, D., Weber, H. P., Donath, K., Fiorellini, J. P., Paquette, D. W., & Williams, R. C. (1992). Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in beagle dogs. *J Periodontol*, *63*(3), 225-235. doi:10.1902/jop.1992.63.3.225
- Chen, L., Tong, Z., Luo, H., Qu, Y., Gu, X., & Si, M. (2023). Titanium particles in peri-implantitis: distribution, pathogenesis and prospects. *Int J Oral Sci*, *15*(1), 49. doi:10.1038/s41368-023-00256-x
- Dabdoub, S. M., Tsigarida, A. A., & Kumar, P. S. (2013). Patient-specific analysis of periodontal and peri-implant microbiomes. *J Dent Res*, *92*(12 Suppl), 168s-175s. doi:10.1177/0022034513504950
- Daubert, D., Lee, E., Botto, A., Eftekhari, M., Palaiologou, A., & Kotsakis, G. A. (2023). Assessment of titanium release following non-surgical peri-implantitis treatment: A randomized clinical trial. *J Periodontol*, *94*(9), 1122-1132. doi:10.1002/jper.22-0716

- Daubert, D., Pozhitkov, A., McLean, J., & Kotsakis, G. (2018). Titanium as a modifier of the peri-implant microbiome structure. *Clin Implant Dent Relat Res*, 20(6), 945-953. doi:10.1111/cid.12676
- Daubert, D. M., Pozhitkov, A. E., Safiotti, L. M., & Kotsakis, G. A. (2019). Association of Global DNA Methylation to Titanium and Peri-Implantitis: A Case-Control Study. *JDR Clin Trans Res*, 4(3), 284-291. doi:10.1177/2380084418822831
- Derks, J., & Tomasi, C. (2015). Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol*, 42 Suppl 16, S158-171. doi:10.1111/jcpe.12334
- Eger, M., Sterer, N., Liron, T., Kohavi, D., & Gabet, Y. (2017). Scaling of titanium implants entrains inflammation-induced osteolysis. *Scientific Reports*, 7(1), 39612. doi:10.1038/srep39612
- Freitag, L., Spinell, T., Kröger, A., Würfl, G., Lauseker, M., Hickel, R., & Kebschull, M. (2023). Dental implant material related changes in molecular signatures in peri-implantitis - A systematic review and integrative analysis of omics in-vitro studies. *Dent Mater*, 39(1), 101-113. doi:10.1016/j.dental.2022.11.022
- Fretwurst, T., Buzanich, G., Nahles, S., Woelber, J. P., Riesemeier, H., & Nelson, K. (2016). Metal elements in tissue with dental peri-implantitis: a pilot study. *Clin Oral Implants Res*, 27(9), 1178-1186. doi:10.1111/clr.12718
- Ganesan, S. M., Dabdoub, S. M., Nagaraja, H. N., Mariotti, A. J., Ludden, C. W., & Kumar, P. S. (2022). Biome-microbiome interactions in peri-implantitis: A pilot investigation. *J Periodontol*, 93(6), 814-823. doi:10.1002/jper.21-0423
- Garaicoa-Pazmino, C., Couso-Queiruga, E., Monje, A., Avila-Ortiz, G., Castilho, R. M., & Amo, F. (2025). Disease Resolution Following the Treatment of Peri-implant Diseases: A Systematic Review. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 45(1), 115-133. doi:10.11607/prd.6935
- Ghensi, P., Manghi, P., Zolfo, M., Armanini, F., Pasolli, E., Bolzan, M., . . . Segata, N. (2020). Strong oral plaque microbiome signatures for dental implant diseases identified by strain-resolution metagenomics. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 6(1), 47. doi:10.1038/s41522-020-00155-7
- Hajishengallis, G., & Lamont, R. J. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol*, 27(6), 409-419. doi:10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x
- Herrera, D., Berglundh, T., Schwarz, F., Chapple, I., Jepsen, S., Sculean, A., . . . methodological, c. (2023). Prevention and treatment of peri-implant diseases-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*, 50 Suppl 26, 4-76. doi:10.1111/jcpe.13823

- Kajikawa, T., Mastellos, D. C., Hasturk, H., Kotsakis, G. A., Yancopoulou, D., Lambris, J. D., & Hajishengallis, G. (2022). C3-targeted host-modulation approaches to oral inflammatory conditions. *Semin Immunol*, *59*, 101608. doi:10.1016/j.smim.2022.101608
- Kotsakis, G. A., Black, R., Kum, J., Berbel, L., Sadr, A., Karoussis, I., . . . Daubert, D. (2021). Effect of implant cleaning on titanium particle dissolution and cytocompatibility. *J Periodontol*, *92*(4), 580-591. doi:10.1002/jper.20-0186
- Kotsakis, G. A., & Ganesan, S. M. (2025). Microbial Dysbiosis, Titanium Release, and Peri-implantitis. *J Dent Res*, *104*(5), 473-480. doi:10.1177/00220345241307939
- Kotsakis, G. A., Xie, L., Siddiqui, D. A., Daubert, D., Graham, D. J., & Gil, F. J. (2024). Dynamic assessment of titanium surface oxides following mechanical damage reveals only partial passivation under inflammatory conditions. *Npj Mater Degrad*, *8*(1), 98. doi:10.1038/s41529-024-00514-1
- Kumar, P. S., Mason, M. R., Brooker, M. R., & O'Brien, K. (2012). Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. *J Clin Periodontol*, *39*(5), 425-433. doi:10.1111/j.1600-051X.2012.01856.x
- López, N. J., Gamonal, J. A., & Martínez, B. (2000). Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodontitis. A follow-up study. *J Periodontol*, *71*(1), 79-89. doi:10.1902/jop.2000.71.1.79
- Martin, A., Zhou, P., Singh, B. B., & Kotsakis, G. A. (2022). Transcriptome-wide Gene Expression Analysis in Peri-implantitis Reveals Candidate Cellular Pathways. *JDR Clin Trans Res*, *7*(4), 415-424. doi:10.1177/23800844211045297
- Maruyama, N., Maruyama, F., Takeuchi, Y., Aikawa, C., Izumi, Y., & Nakagawa, I. (2014). Intra-individual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis. *Scientific Reports*, *4*(1), 6602. doi:10.1038/srep06602
- Mombelli, A., Mühle, T., Brägger, U., Lang, N. P., & Bürgin, W. B. (1997). Comparison of periodontal and peri-implant probing by depth-force pattern analysis. *Clin Oral Implants Res*, *8*(6), 448-454. doi:10.1034/j.1600-0501.1997.080602.x
- Mombelli, A., van Oosten, M. A., Schurch, E., Jr., & Land, N. P. (1987). The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol*, *2*(4), 145-151. doi:10.1111/j.1399-302x.1987.tb00298.x
- Mouhyi, J., Dohan Ehrenfest, D. M., & Albrektsson, T. (2012). The peri-implantitis: implant surfaces, microstructure, and physicochemical aspects. *Clin Implant Dent Relat Res*, *14*(2), 170-183. doi:10.1111/j.1708-8208.2009.00244.x

- Oen, M., Leknes, K. N., Lund, B., & Bunaes, D. F. (2021). The efficacy of systemic antibiotics as an adjunct to surgical treatment of peri-implantitis: a systematic review. *BMC Oral Health*, *21*(1), 666. doi:10.1186/s12903-021-02020-1
- Olmedo, D. G., Nalli, G., Verdú, S., Paparella, M. L., & Cabrini, R. L. (2013). Exfoliative cytology and titanium dental implants: a pilot study. *J Periodontol*, *84*(1), 78-83. doi:10.1902/jop.2012.110757
- Pettersson, M., Kelk, P., Belibasakis, G. N., Bylund, D., Molin Thorén, M., & Johansson, A. (2017). Titanium ions form particles that activate and execute interleukin-1 β release from lipopolysaccharide-primed macrophages. *J Periodontal Res*, *52*(1), 21-32. doi:10.1111/jre.12364
- Rakic, M., Radunovic, M., Petkovic-Curcin, A., Tatic, Z., Basta-Jovanovic, G., & Sanz, M. (2022). Study on the immunopathological effect of titanium particles in peri-implantitis granulation tissue: A case-control study. *Clin Oral Implants Res*, *33*(6), 656-666. doi:10.1111/clr.13928
- Rodrigues, D. C., Valderrama, P., Wilson, T. G., Palmer, K., Thomas, A., Sridhar, S., . . . Wadhvani, C. (2013). Titanium Corrosion Mechanisms in the Oral Environment: A Retrieval Study. *Materials*, *6*(11), 5258-5274.
- Safioti, L. M., Kotsakis, G. A., Pozhitkov, A. E., Chung, W. O., & Daubert, D. M. (2017). Increased Levels of Dissolved Titanium Are Associated With Peri-Implantitis - A Cross-Sectional Study. *J Periodontol*, *88*(5), 436-442. doi:10.1902/jop.2016.160524
- Sanz-Martin, I., Doolittle-Hall, J., Teles, R. P., Patel, M., Belibasakis, G. N., Hämmerle, C. H. F., . . . Teles, F. R. F. (2017). Exploring the microbiome of healthy and diseased peri-implant sites using Illumina sequencing. *J Clin Periodontol*, *44*(12), 1274-1284. doi:10.1111/jcpe.12788
- Schwarz, F., Mihatovic, I., Ferrari, D., Wieland, M., & Becker, J. (2010). Influence of frequent clinical probing during the healing phase on healthy peri-implant soft tissue formed at different titanium implant surfaces: a histomorphometrical study in dogs. *J Clin Periodontol*, *37*(6), 551-562. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01568.x
- Song, L., Feng, Z., Zhou, Q., Wu, X., Zhang, L., Sun, Y., . . . Yu, Y. (2024). Metagenomic analysis of healthy and diseased peri-implant microbiome under different periodontal conditions: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*, *24*(1), 105. doi:10.1186/s12903-023-03442-9
- Spinell, T., Kröger, A., Freitag, L., Würfl, G., Lauseker, M., Hickel, R., & Kebschull, M. (2023). Dental implant material related changes in molecular signatures in peri-implantitis – A systematic review of omics in-vivo studies. *Dental Materials*, *39*(12), 1150-1158. doi:https://doi.org/10.1016/j.dental.2023.09.007

- St. Pierre, C. A., Chan, M., Iwakura, Y., Ayers, D. C., Kurt-Jones, E. A., & Finberg, R. W. (2010). Periprosthetic osteolysis: Characterizing the innate immune response to titanium wear-particles. *Journal of Orthopaedic Research*, 28(11), 1418-1424. doi:<https://doi.org/10.1002/jor.21149>
- Wang, B., Feng, S., Jiang, Y., Tang, Y., Man, Y., Wei, N., & Xiang, L. (2024). Early anti-inflammatory polarization of macrophages ameliorates post-surgical inflammation and osseointegration around titanium implants in mice. *Mol Immunol*, 175, 155-163. doi:10.1016/j.molimm.2024.10.001
- Wang, Q., Tao, H., Wang, H., Chen, K., Zhu, P., Chen, W., . . . Geng, D. (2024). Albiflorin inhibits osteoclastogenesis and titanium particles-induced osteolysis via inhibition of ROS accumulation and the PI3K/AKT signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 142(Pt B), 113245. doi:10.1016/j.intimp.2024.113245
- Wilson, T. G., Jr. (2021). Bone loss around implants-is it metallosis? *J Periodontol*, 92(2), 181-185. doi:10.1002/jper.20-0208
- Yu, R., Yuan, Y., Liu, Z., Liu, L., Xu, Z., Zhao, Y., . . . Liu, H. (2023). Selenomethionine against titanium particle-induced osteolysis by regulating the ROS-dependent NLRP3 inflammasome activation via the β -catenin signaling pathway. *Front Immunol*, 14, 1171150. doi:10.3389/fimmu.2023.1171150
- Yu, W. P., Ding, J. L., Liu, X. L., Zhu, G. D., Lin, F., Xu, J. J., . . . Zhou, J. L. (2021). Titanium dioxide nanotubes promote M2 polarization by inhibiting macrophage glycolysis and ultimately accelerate endothelialization. *Immun Inflamm Dis*, 9(3), 746-757. doi:10.1002/iid3.429



BÖLÜM 45

Oral ve Maksillofasiyal Bölge Doku Rejenerasyonunda Eksozomların Rolü

*Adalet Çelebi¹ & Şevval Başaran² &
Ayşe Özcan Küçük³ & Fethi Atıl⁴*

Oral ve maksillofasiyal bölgede travma, malignite ve konjenital anomalilere bağlı kemik veya kıkırdak defektleri hem fonksiyon kaybına hem de estetik problemlere yol açabilir. Ayrıca ortognatik cerrahi ve üçüncü molar çekimleri de nörolojik bozukluklara neden olabilir. Geri dönüşümsüz doku hasarını onarmak veya kaybolan fonksiyonları geri kazanmak için kemik defektleri ve sinir yaralanmalarına yönelik rekonstrüktif cerrahi günümüzde altın standarttır (Dai ve ark., 2026). Fakat otojen kemik greftleri veya allogreftler gibi geleneksel çözümler; donör saha morbiditesi, sınırlı doku miktarı ve değişken greft-konak entegrasyonu gibi kısıtlamalara sahiptir. Kök hücre tedavileri umut verici olsa da tümör oluşma riski, immün uyumsuzluk, yüksek maliyet gibi sorunlar bulunmaktadır. Bu nedenle eksozom temelli tedavi, bu zorlukları aşabilecek yeni nesil, hücresiz bir rejeneratif yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır (Sivaseelan ve ark., 2026).

Eksozomlar hücreler tarafından salgılanan 30–150 nm çapında ekstraselüler veziküllerdir. Protein, lipit, DNA, mRNA ve miRNA gibi biyolojik olarak aktif moleküller taşırlar. Hücreler arası iletişim, immün düzenleme, doku rejenerasyonu ve hastalık gelişiminde rol oynarlar. Biyolojik sıvılarda bulunmaları nedeniyle non-invaziv tanı biyobelirteçleri olarak kullanılabilirler (Ren ve ark., 2023). Özellikle kök hücre kaynaklı eksozomlar, yüksek proliferasyon kapasitesi ve düşük immünojenisite gibi avantajlara sahiptir (Stanko ve ark., 2018). **Eksozomlar**, kök hücrelerin farklılaşmasını tetikleyerek pulpa hücrelerine veya dentin oluşturan hücrelere dönüşmelerini sağlar, periferik sinirlerin aksonlarının yeniden büyümesine katkıda bulunur ve **anjyogeneze doku yenilenmesinin temelidir** (Dai ve ark., 2026).

Huang ve ark. (Huang ve ark., 2020), insan kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinden (MKH) türetilen eksozomların kemik rejenerasyonunu desteklediğini bildirmiştir. Çok sayıda çalışma, kök hücre kaynaklı eksozomların

¹ Doç .Dr., Mersin Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi ABD

² Arş. Gör. Dt., Mersin Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi ABD

³ Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi ABD

⁴ Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi ABD

kemik veya sinir rejenerasyonunu teşvik ettiğini göstermiştir (Xu ve ark., 2019-Xue ve ark., 2024). Bunlar arasında, dental pulpa kök hücresi (DPKH) ve periodontal ligament kök hücresi (PDLKH) kaynaklı eksozomların kemik rejenerasyonunda kullanılmak üzere yeni bir terapötik strateji olarak işlev gördüğü rapor edilmiştir (Guo ve ark., 2022-Zhang ve ark., 2024). Bu nedenle MKH kaynaklı eksozomlar, oral ve maksillofasiyal bölgede rejeneratif tıp ve doku mühendisliği için hücre dışı umut verici bir kaynak olarak değerlendirilebilir (Dai ve ark., 2026).

Eksozomlar oral ve maksillofasiyal alanda;

1)Kemik rejenerasyonu

2)TME

3)Periimplantitis

4)Periferik sinir rejenerasyonu

5)Diş, oral ve kraniofasial hastalıklarda tanısal araç olarak kullanılır.

1) Kemik rejenerasyonu

Yapılan çalışmalar, kök hücre kaynaklı eksozomların osteojenik farklılaşmayı düzenleyerek kemik rejenerasyonunu teşvik ettiğini göstermiştir (Lin ve ark., 2021-Ju ve ark., 2023).Örneğin, DPKH kaynaklı eksozomlar, osteojenik genlerin (ALP, RUNX2 ve OCN gibi) ekspresyonunu artırarak ve çene kemiği iliğinden türetilmiş MKH'lerin osteojenik farklılaşmasını teşvik ederek çene kemiği defektlerini azaltmıştır (Lee ve ark., 2023).

İnsan yağ dokusundan türetilmiş MKH'lerden elde edilen eksozomlar kemik grefti ortamını stabilize etmiş, kan akışını sağlamış ve kıkırdak ile kemik rejenerasyonunu hızlandırmıştır (Li ve ark., 2021-Kang ve ark., 2022).Yakın tarihli bir çalışma, insan umbilikal kord MKH kaynaklı eksozomların osteojenik gen ekspresyonunu artırarak çene kemiği rejenerasyonunu desteklediğini göstermiştir (Gao ve ark., 2024).

Diğer çalışmalar, MKH kaynaklı eksozomların miR-381 (Jing ve ark., 2020) ve lncRNA MALAT1 (Ma ve ark., 2023) gibi kemik oluşumunu indükleyen kodlamayan RNA'ları yukarı regüle ederek çene kemiği defektlerinin onarımını desteklediğini kanıtlamıştır. Ayrıca BMP2 ve VEGFA ile transfekte edilmiş adipöz kaynaklı MKH'ler tarafından salgılanan eksozomlar, anjiyogenezi ve osteojenik farklılaşmayı teşvik ederek kemik rejenerasyonunu hızlandırmıştır (Ma ve ark., 2023).

Lian ve arkadaşları (Lian ve ark., 2024) sinir büyüme faktörü ile ön koşullandırılmış MKH kaynaklı eksozomların innervasyonlu kemik rejenerasyonuna katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Bu sonuçlar, kök hücre kaynaklı eksozomların çene kemiği rejenerasyonunu teşvik etmesinin; osteojenik farklılaşmanın düzenlenmesi, yeniden damar oluşumu (revaskülarizasyon) ve sinirsel innervasyon süreçleri ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

2) TME

Mühendislik yoluyla elde edilmiş eksozomlar temporomandibuler bozuklukların tedavisinde belirli bir etkinlik göstermiştir. Liu ve arkadaşları, inflamasyon ile uyarılmış yağ dokusu kaynaklı mezenkimal kök hücre (YKMK) türevli eksozomların (inflamatuvar apikal ortam) hücre proliferasyonu ve migrasyonunu artırdığını bulmuştur. Ayrıca İAO'nun M2 makrofaj farklılaşmasını anlamlı şekilde teşvik ettiği ve İAO'daki yüksek miR-27b-3p ekspresyon düzeyinin makrofaj koloni uyarıcı faktör-1'i (MKUF-1) hedefleyerek makrofajları düzenleyebileceği gösterilmiştir. TME kondiler osteokondral defekt modeli de İAO'nun temporomandibular eklem rejenerasyonunu anlamlı şekilde desteklediğini göstermiştir (Liu ve ark., 2022).

Lee ve arkadaşları, dondurma-çözme yöntemi ile miR-140 gibi molekülleri RNA taşıma sistemi olarak görev yapan eksozomlara başarıyla yüklemiş ve miR-140 yüklü eksozomların, kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin (KİMKH) kondrositlere farklılaşmasını indüklemeye ve temporomandibular eklemin artiküler disk kırıkdağının iyileşmesini kolaylaştırmada biyolojik olarak aktif rolünü göstermiştir (Lee ve ark., 2020).

3) Periimplantitis

Peri-implantitis, dental implantları çevreleyen dokularda ortaya çıkan patolojik bir durumdur ve peri-implant mukozanın inflamasyonu ile peri-implant kemik dokusunun ilerleyici kaybı ile karakterizedir (Lang ve ark., 2011-Lindhe ve ark., 2008). Eksozom konsantrasyonunun artması ve miRNA-21-3p ile miRNA-150-5p ekspresyonunun azalması, peri-implantitis gelişimi ile ilişkili olabilir (Chaparro ve ark., 2021).

Mühendislik ile modifiye edilmiş eksozomlar, peri-implant inflamatuvar ortamın iyileştirilmesi ve peri-implant osseointegrasyonun artırılması üzerinde umut verici etkiler göstermiştir. Birçok klinik çalışma immediat implantlarda kemik rezorpsiyonuna odaklanmış olsa da, immediat implantlar ile kemik rezorpsiyonu arasındaki mekanizmayı inceleyen temel çalışmalar sınırlıdır. Wang ve arkadaşları, MC3T3-E1 kaynaklı eksozomlarda ALKBH5'in aşırı

ekspresyonunun peri-implant kemik kaybını anlamlı şekilde azalttığını bulmuştur. ALKBH5'in demetilasyon yoluyla circ_0008542 üzerinde etkili olduğu ve böylece circ_0008542'nin miR-185-5p/RANK eksenine bağlanmasını engellediği gösterilmiştir. Moleküler sünger etkisinin azalmasıyla birlikte osteoklast farklılaşması ve implant çevresindeki kemik rezorpsiyonu da azalmıştır. Bu çalışmanın potansiyel değeri, ALKBH5 salınan eksozomların kullanımıyla immedat implant direncini artırmaya yönelik bir yöntem sunmasında yatmaktadır (Ren ve ark., 2023).

Mikro/nanotüp yapısına sahip çok aşamalı titanyum morfolojisi, hücre proliferatif etkisi yoluyla insan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre (iKMKH) türevli eksozomların salgılanmasını artırır ve peri-implant osseointegrasyonu iyileştirir. Xu ve arkadaşları, implant arayüzünde osseointegrasyonu desteklemek amacıyla mikro-ark oksidasyon uygulanmış titanyum implantlar geliştirmiş ve bunları mühendislik ürünü eksozomlarla (S-Exo) yüklemiştir. Öncelikle Smurf1-shRNA viral vektör kullanılarak KMKH'ye aktarılmış ve S-Exo hazırlanmıştır; daha sonra bu eksozomlar mikro-ark titanyum oksit implant yüzeyine immobilize edilmiştir. Immobilize edilen S-Exo yavaş ve homojen şekilde salınabilmektedir. Daha sonra KMKH'ler ve makrofajlar tarafından fagosite edilen bu S-Exo kaplaması, hem osseointegrasyonu artırma hem de makrofajların M2 polarizasyonunu kolaylaştırma şeklinde çift etki göstermiştir (Ren ve ark., 2023).

Li ve arkadaşları, ilaç taşıma sistemi (İTS) olarak görev yapan bir füzyon peptidi (PEP) geliştirmiştir. Kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinden türetilmiş eksozomların (KMKH-Exo) MKH'lerin osteojenik farklılaşmasını ve mineralizasyonunu tetiklediği gösterilmiştir. Hem *in vitro* hem de *in vivo* deneyler, PEP'in hem titanyuma hem de eksozomlara bağlanma yeteneğini koruduğunu ve bu İTS'nin, implantasyon sonrası osseointegrasyonu artırarak eksozomları titanyum implant yüzeyine hedefleme yeteneği kazandığını göstermiştir. Bu Exo-PEP sistemi, terapötik implantlar için hassas ve etkili bir tedavi yaklaşımı sağlayabilir (Ren ve ark., 2023).

4) Periferik Sinir Rejenerasyonu

Artan kanıtlar, kök hücre kaynaklı eksozomların deneysel modellerde periferik sinir rejenerasyonunu desteklediğini göstermiştir (Ching ve ark., 2015-Qing ve ark., 2018). Chai ve arkadaşları (Chai ve ark., 2024), DPKH kaynaklı eksozomların miyelin kılıf rejenerasyonunu teşvik ederek ve Schwann hücre otofajisini inhibe ederek siyatik sinir hasarını azalttığını bildirmiştir. Başka bir çalışma ise DPKH kaynaklı eksozomların, Schwann hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu artırarak ve nörotrofik faktör salgısını

indükleyerek siyatik sinir rejenerasyonunu desteklediğini göstermiştir (Chai ve ark., 2024).

Son zamanlarda, mühendislik ile modifiye edilmiş eksozomlar periferik sinir hasarının tedavisinde yeni ve yararlı bir terapötik strateji olarak kullanılmaktadır. Örneğin, elektroiletken hidrojel yüklü kemik iliği MKH kaynaklı eksozomlar, mitojen-aktive protein kinaz/ERK yolunu aktive ederek Schwann hücre proliferasyonu ve migrasyonunu ile miyelinli akson rejenerasyonunu desteklemiştir (Yang ve ark., 2023). Benzer şekilde, insan dişeti kaynaklı MKH'lerden elde edilen eksozomlarla kombine edilen biyobozunur kitin kanalları, siyatik sinir rejenerasyonunu ve Schwann hücre proliferasyonunu kolaylaştırmıştır (Ren ve ark., 2023).

Wang ve arkadaşları (Wang ve ark., 2021) nöroprotektif peptit PACAP38 yüklü eksozomların akson rejenerasyonunu artırdığını ve yaralanma sonrası sinir fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir.

Genel olarak kök hücre kaynaklı eksozomlar, oral ve maksillofasiyal periferik sinir hasarının tedavisinde umut verici hücresiz bir terapötik yaklaşım olarak değerlendirilebilir (Ren ve ark., 2023).

5) Diş, Oral ve Kraniofasiyal (DOK) Hastalıklarda Tanısal Araç

Birçok hastalık, bağışıklık sisteminden kaçış, inflamasyon ve metastaz gibi çeşitli patolojik mekanizmalar aracılığıyla eksozomlarla ilişkilendirilmiştir. Vücut sıvılarında bol miktarda bulunmaları nedeniyle hastalığın patofizyolojisini doğru şekilde yansıtan ideal bir biyobelirteç olarak kabul edilirler. Bu nedenle eksozom biyobelirteçleri tanı, prognoz ve tedavi etkinliğinin öngörülmesinde değerli göstergeler olarak kullanılabilir.

Son zamanlarda DOK hastalıklarının tanısında eksozomların kullanımı giderek artan bir ilgi görmektedir. Plazma, tükürük ve gingival oluk sıvısı gibi sıvı biyopsilerden izole edilen eksozomlarda bulunan tanısal biyobelirteçler, hastalıkların saptanması ve yönetimine yardımcı olmak amacıyla analiz edilmektedir. Çeşitli çalışmalar eksozomal proteinlerin, mRNA'ların, mikroRNA'ların veya piRNA'ların; oral liken planus, oral kanser, Sjögren sendromu, peri-implantitis, sendromik olmayan yarık dudak ve damak için prenatal tanı, diş kök rezorpsiyonu ve yanan ağız sendromu gibi çeşitli hastalıklar için tanısal belirteç olarak işlev görebileceğini bildirmiştir.

Eksozomal biyobelirteçler; invaziv olmamaları, yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlamaları ve hastalıkları erken evrede tespit edebilme yetenekleri gibi geleneksel tanı tekniklerine göre çeşitli avantajlara sahiptir ve bu durum daha iyi hasta sonuçlarına yol açabilir. Bununla birlikte, eksozom temelli tanı araçlarının

başarılı şekilde geliştirilmesi için eksozomların saptanması ve analizine yönelik standartlaştırılmış yöntemlerin geliştirilmesi kritik öneme sahiptir. Eksozom temelli biyosıvı tanı araçları; proteomik, transkriptomik, mikrobiyomik, metabolomik ve mikroRNA analizi gibi çeşitli yöntemler kullanılarak geliştirilmektedir. Ultrasestrifügasyon, ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ve kütle spektrometrisi gibi birçok teknik, eksozomların izolasyonu, tespiti ve analizinde kullanılmaktadır.

Bununla birlikte, biyobelirteçlerin nispeten düşük ekspresyon düzeyi gibi sınırlılıklar erken hastalık tespitini zorlaştırabilir. Ayrıca tükürük eksozomlarında bulunan RNA ve mikroRNA'lar degradasyona yatkın olduğundan tanısal sonuçların doğruluğu etkilenebilir. Örnek hazırlama ve analizde standardizasyon eksikliği de çalışmalar arasında değişkenliğe neden olabilir. Bu nedenle gelecekteki araştırmalar, duyarlılık ve özgüllüğü artırmak için eksozomlarda yeni biyobelirteçlerin tanımlanması ve doğrulanmasına, ayrıca izolasyon, saklama ve analiz için uygun protokollerin geliştirilmesine odaklanmalıdır (Daghery ve ark., 2025).

SONUÇ

Son yıllarda, kök hücre kaynaklı eksozomlar rejeneratif tıp alanında giderek artan bir ilgi odağı hâline gelmiştir. Yapılan çalışmalar bu biyolojik veziküllerin çeşitli üstün özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Eksozomların kolay elde edilebilir ve saklanabilir olması, yüksek biyoyumluluk ve kararlılık göstermesi, biyolojik bariyerleri aşabilme kapasitesi ve terapötik moleküllerin taşınmasında doğal bir taşıyıcı görevi üstlenebilmesi önemli avantajları arasında yer almaktadır. Ayrıca eksozom temelli yaklaşımlar, doğrudan kök hücre nakline kıyasla daha düşük immün yanıt riski taşımakta ve daha güvenli bir alternatif olarak değerlendirilmektedir.

Rejeneratif diş hekimliği açısından değerlendirildiğinde, özellikle odontojenik kök hücrelerden elde edilen eksozomların önemli bir tedavi potansiyeline sahip olduğu görülmektedir. Bu eksozomlar; doku yenilenmesini destekleyerek, kemik oluşumunu (osteogenez), dentin gelişimini (odontogenez), damar oluşumunu (anjyogenez) ve sinir rejenerasyonunu teşvik ederek ağız ve maksillofasiyal bölgedeki hasarlı dokuların iyileşmesine katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda inflamatuvar yanıtı baskılayarak doku iyileşme sürecini olumlu yönde etkilemektedir. Bunun yanı sıra, biyomühendislik yöntemleriyle modifiye edilen eksozomların hedef dokuya özgü tedavi etkinliğini artırdığı ve rejeneratif süreçleri daha da güçlendirdiği bildirilmiştir.

Bununla birlikte, eksozomların rutin klinik kullanıma tam olarak entegre edilebilmesi için bazı önemli engellerin aşılması gerekmektedir. Eksozomların

izolasyonu, saflaştırılması, standardizasyonu ve uzun süreli saklanmasına yönelik güvenilir ve tekrarlanabilir protokollerin oluşturulması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca eksozomların hedef hücrelerle etkileşim mekanizmalarının ve biyolojik etkilerinin moleküler düzeyde daha ayrıntılı olarak açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Bunun yanı sıra en uygun uygulama yolu, uygun doz aralığı ve tedavi süresinin belirlenmesi klinik başarı açısından kritik faktörlerdir. Ek olarak uzun vadeli güvenlik ve etkinlik verilerinin klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, kök hücre kaynaklı eksozomlar, rejeneratif diş hekimliği ve oral ve maksillofasiyal doku onarımında umut vadeden yenilikçi bir tedavi yaklaşımı olarak öne çıkmaktadır. Mevcut bilimsel veriler, bu yapıların gelecekte hücre temelli tedavilere alternatif veya tamamlayıcı bir biyolojik ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Gelecekte yapılacak kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalar, eksozomların etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlayacak ve bu biyolojik yapıların klinik uygulamalara güvenli ve etkili bir şekilde aktarılmasına önemli katkılar sunacaktır.

Referanslar

- Chai, Y., Liu, Y., Liu, Z., Wei, W., Dong, Y., Yang, C., & Chen, M. (2024). Study on the role and mechanism of exosomes derived from dental pulp stem cells in promoting regeneration of myelin sheath in rats with sciatic nerve injury. *Molecular Neurobiology*, 61(9), 6175–6188. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-03960-9>
- Chaparro, A., Atria, P., Realini, O., Monteiro, L. J., Betancur, D., Acuña-Gallardo, S., Ramírez, V., Bendek, M. J., Pascual, A., Nart, J., Beltrán, V., & Sanz, A. (2021). Diagnostic potential of peri-implant crevicular fluid microRNA-21-3p and microRNA-150-5p and extracellular vesicles in peri-implant diseases. *Journal of Periodontology*, 92(6), 11–21. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0372>
- Ching, R. C., & Kingham, P. J. (2015). The role of exosomes in peripheral nerve regeneration. *Neural Regeneration Research*, 10(5), 743–747. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.156968>
- Daghreery, A., Araújo, I. J. S., Marques, J. F., Alipour, M., Ünsal, R. B. K., Chathoth, B. M., Sivaramakrishnan, G., Delgadillo-Barrera, S., & Chaurasia, A. (2025). Role of exosomes in dental and craniofacial regeneration – A review. *Tissue & Cell*, 93, 102684. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2024.102684>
- Dai, Q., & Dai, Q. (2026). Stem cell-derived exosomes in tissue regeneration of oral and maxillofacial region: A systematic review. *Medicine*, 105(1), e46948. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000046948>
- Gao, J., Zhu, D., Fan, Y., Liu, H., & Shen, Z. (2024). Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles for rat jawbone regeneration in periapical periodontitis. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 10(9), 5784–5795. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.4c00622>
- Guo, J., Zhou, F., Liu, Z., Cao, Y., Zhao, W., Zhang, Z., Zhai, Q., Jin, Y., Li, B., & Jin, F. (2022). Exosome-shuttled mitochondrial transcription factor A mRNA promotes the osteogenesis of dental pulp stem cells through mitochondrial oxidative phosphorylation activation. *Cell Proliferation*, 55(12), e13324. <https://doi.org/10.1111/cpr.13324>
- Huang, C. C., Kang, M., Lu, Y., Shirazi, S., Diaz, J. I., Cooper, L. F., Gajendrareddy, P., & Ravindran, S. (2020). Functionally engineered extracellular vesicles improve bone regeneration. *Acta Biomaterialia*, 109, 182–194. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.04.017>
- Ju, Y., Hu, Y., Yang, P., Xie, X., & Fang, B. (2022). Extracellular vesicle-loaded hydrogels for tissue repair and regeneration. *Materials Today Bio*, 18, 100522. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100522>

- Kang, Y., Xu, C., Meng, L., Dong, X., Qi, M., & Jiang, D. (2022). Exosome-functionalized magnesium-organic framework-based scaffolds with osteogenic, angiogenic and anti-inflammatory properties for accelerated bone regeneration. *Bioactive Materials*, 18, 26–41. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.02.012>
- Lang, N. P., Berglundh, T., & Working Group 4 of Seventh European Workshop on Periodontology. (2011). Periimplant diseases: Where are we now?—Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(Suppl. 11), 178–181. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01674.x>
- Lee, A. E., Choi, J. G., Shi, S. H., He, P., Zhang, Q. Z., & Le, A. D. (2023). DPSC-derived extracellular vesicles promote rat jawbone regeneration. *Journal of Dental Research*, 102(3), 313–321. <https://doi.org/10.1177/00220345221133716>
- Li, Q., Yu, H., Sun, M., Yang, P., Hu, X., Ao, Y., & Cheng, J. (2021). The tissue origin effect of extracellular vesicles on cartilage and bone regeneration. *Acta Biomaterialia*, 125, 253–266. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.02.039>
- Lian, M., Qiao, Z., Qiao, S., Zhang, X., Lin, J., Xu, R., Zhu, N., Tang, T., Huang, Z., Jiang, W., Shi, J., Hao, Y., Lai, H., & Dai, K. (2024). Nerve growth factor-preconditioned mesenchymal stem cell-derived exosome-functionalized 3D-printed hierarchical porous scaffolds with neuro-promotive properties for enhancing innervated bone regeneration. *ACS Nano*, 18(10), 7504–7520. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c11890>
- Lin, H., Chen, H., Zhao, X., Chen, Z., Zhang, P., Tian, Y., Wang, Y., Ding, T., Wang, L., & Shen, Y. (2021). Advances in mesenchymal stem cell conditioned medium-mediated periodontal tissue regeneration. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 456. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03125-5>
- Lindhe, J., Meyle, J., & Group D of European Workshop on Periodontology. (2008). Peri-implant diseases: Consensus report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8 Suppl.), 282–285. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x>
- Liu, Y., Zhang, Z., Wang, B., Dong, Y., Zhao, C., Zhao, Y., Zhang, L., Liu, X., Guo, J., Chen, Y., Zhou, J., Yang, T., Wang, Y., Liu, H., & Wang, S. (2022). Inflammation-stimulated MSC-derived small extracellular vesicle miR-27b-3p regulates macrophages by targeting CSF-1 to promote temporomandibular joint condylar regeneration. *Small*, 18(16), e2107354. <https://doi.org/10.1002/sml.202107354>
- Ma, Y., Sun, L., Zhang, J., Chiang, C. L., Pan, J., Wang, X., Kwak, K. J., Li, H., Zhao, R., Rima, X. Y., Zhang, C., Zhang, A., Liu, Y., He, Z., Hansford, D.,

- Reategui, E., Liu, C., Lee, A. S., Yuan, Y., & Lee, L. J. (2023). Exosomal mRNAs for angiogenic-osteogenic coupled bone repair. *Advanced Science*, 10(33), e2302622. <https://doi.org/10.1002/advs.202302622>
- Qing, L., Chen, H., Tang, J., & Jia, X. (2018). Exosomes and their microRNA cargo: New players in peripheral nerve regeneration. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 32(9), 765–776. <https://doi.org/10.1177/1545968318798955>
- Ren, J., Jing, X., Liu, Y., Liu, J., Ning, X., Zong, M., Zhang, R., Cheng, H., Cui, J., Li, B., & Wu, X. (2023). Exosome-based engineering strategies for the diagnosis and treatment of oral and maxillofacial diseases. *Journal of Nanobiotechnology*, 21(1), 501. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02277-4>
- Sivaseelan, A., Miron, R. J., Witek, L., & Wiedemann, T. G. (2026). Exosome-based therapy for osseous regeneration in dental and maxillofacial applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 114(1), e70025. <https://doi.org/10.1002/jbmb.70025>
- Stanko, P., Altanerova, U., Jakubechova, J., Repiska, V., & Altaner, C. (2018). Dental mesenchymal stem/stromal cells and their exosomes. *Stem Cells International*, 2018, 8973613. <https://doi.org/10.1155/2018/8973613>
- Wang, T., Li, Y., Guo, M., Dong, X., Liao, M., Du, M., Wang, X., Yin, H., & Yan, H. (2021). Exosome-mediated delivery of the neuroprotective peptide PACAP38 promotes retinal ganglion cell survival and axon regeneration in rats with traumatic optic neuropathy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 659783. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.659783>
- Won Lee, G., Thangavelu, M., Joung Choi, M., Yeong Shin, E., Sol Kim, H., Seon Baek, J., Woon Jeong, Y., Eun Song, J., Carlomagno, C., Miguel Oliveira, J., Luis Reis, R., & Khang, G. (2020). Exosome-mediated transfer of miRNA-140 promotes enhanced chondrogenic differentiation of bone marrow stem cells for enhanced cartilage repair and regeneration. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(7), 3642–3652. <https://doi.org/10.1002/jcb.29657>
- Xu, X. Y., Li, X., Wang, J., He, X. T., Sun, H. H., & Chen, F. M. (2019). Concise review: Periodontal tissue regeneration using stem cells: Strategies and translational considerations. *Stem Cells Translational Medicine*, 8(4), 392–403. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0181>
- Xue, R., Xie, M., Wu, Z., Wang, S., Zhang, Y., Han, Z., Li, C., Tang, Q., Wang, L., Li, D., Wang, S., Yang, H., & Zhao, R. C. (2024). Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote recovery of the facial nerve injury through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the P38 MAPK/NF- κ B pathway. *Aging and Disease*, 15(2), 851–868. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0719-1>

Yang, Q., Su, S., Liu, S., Yang, S., Xu, J., Zhong, Y., Yang, Y., Tian, L., Tan, Z., Wang, J., Yu, Z., Shi, Z., & Liang, F. (2023). Exosomes-loaded electroconductive nerve dressing for nerve regeneration and pain relief against diabetic peripheral nerve injury. *Bioactive Materials*, 26, 194–215. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.02.024>

Zhang, S., Wang, S., Chen, J., Cui, Y., Lu, X., Xiong, S., Yue, C., & Yang, B. (2024). Human dental pulp stem cell-derived exosomes decorated titanium scaffolds for promoting bone regeneration. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 235, 113775. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.113775>



BÖLÜM 46

Başparmak Duyusunun Fonksiyonel ve Klinik Anatomisi

Eda Görgün¹ & Buket Şura Yardımcı²

1. Giriş: Evrimsel ve Fonksiyonel Perspektif

İnsanın filogenetik gelişiminde, dik duruşa (bipedalizm) geçiş önemli bir dönüm noktasıdır. Bu değişim, üst ekstremitayı vücut ağırlığını taşımaktan kurtarır; gövdenin yanında serbestçe hareket edebilen bir manipülasyon organına dönüşmesini sağlamıştır. Memelilerin evriminde ekstremitelerin rotasyonu ile skapulanın toraks arkasına yerleşimi, kolların görme alanı içine taşınmasını ve el hareketlerinin görsel kontrolünü (el-göz koordinasyonu) mümkün kılmıştır (Gilroy, MacPherson, & Ross, 2012).

İnsan eli, kaba kuvvet gerektiren işlerden en hassas sanatsal dokunuşlara kadar geniş bir eylem yelpazesine sahip biyolojik bir mühendislik harikasıdır. Bu karmaşık yapının merkezinde ise başparmak (pollex) yer almıştır. Evrimsel perspektiften bakılırsa, primatların tanımlayıcı özelliklerinden biri olan, oppozisyon yapabilen başparmak, insanda en gelişmiş formuna ulaşmıştır. Yaklaşık iki milyon yıl önce *Homo habilis* ve *Homo erectus* gibi türlerde gelişmiş kavrama yeteneklerinin ortaya çıkması, taş aletlerin yapımı ve kullanımını mümkün kılarak insanlık tarihinde bir dönüm noktası olmuştur. Anatomik olarak başparmak, diğer parmaklardan farklı olarak sadece iki falankstan oluşsa da, tabanındaki sellar tip karpometakarpal eklem sayesinde fleksiyon, ekstansiyon, abduksiyon, adduksiyon ve rotasyon hareketlerini yapabilme kapasitesine sahiptir. Bu yeteneği, başparmağın avuç içini geçerek diğer parmakların uçlarına temas etmesini sağlayan "oppozisyon" hareketinin temelini oluşturur. Oppozisyon, insan elinin "el becerisinin" sırrıdır ve nesnelerin hem güçlü bir şekilde kavranmasını (power grip) hem de hassas bir şekilde kontrol edilmesini (precision grip) sağlar (Moore, Dalley, & Agur, 2018; Standring, 2021; Caron, 2025).

Biyomekaniksel olarak değerlendirildiğinde başparmak, elin fonksiyonel kapasitesinin neredeyse yarısını oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar, başparmak kaybıyla elin genel verimliliğinin %40 ila %60 oranında azalabileceğini göstermektedir ki bu oran diğer dört parmağın toplam katkısıyla kıyaslanabilir

¹ Öğr. Gör. Dr., Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-8460-9395

² Arş. Gör. Dr., Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-0184-3774

düzyededir. Başparmak, bavul kaldırmak gibi güç gerektiren işlerde diğer parmaklara karşı destek noktası oluştururken, yazı yazmak veya cerrahi bir işlem yapmak gibi hassas görevlerde işaret ve orta parmakla birlikte çalışarak milimetrik kuvvet düzenlemesi sağlar (Caron, 2025). Başparmağın elin verimliliğine olan bu etkisi, hem güçlü kavrama (power grip) hem de hassas tutuş (precision handling) hareketlerindeki öneminden kaynaklanır. Başparmağın kaybı veya fonksiyon bozukluğu, elde diğer herhangi bir parmağın kaybına kıyasla çok daha dramatik bir işlev kaybına yol açar (Moore vd., 2018).

Başparmağın mekanik üstünlüğü, ancak kusursuz bir duyuusal geri bildirim (feedback) ile sağlanır. El, sadece motor bir organ değil, aynı zamanda dış çevreyi algılayan, nesnelerin dokusunu ve şeklini tanıyan (stereognozi) gelişmiş bir duyu organıdır (Gilroy vd., 2012). Literatürdeki veriler, başparmaktaki sadece duyu kaybının bile el fonksiyonlarını %20 oranında azalttığını ortaya koymaktadır (Schenck vd., 2016). Görme duyusu yokken (gözler kapalıyken) bir nesnenin tanınması, parmakların aktif hareketi ve duyuusal geri bildirim ile mümkündür. Bu sebeple başparmağın duyunu alan sinirler (özellikle n. medianus) hasar görürse, kas gücü yeterli olmasına rağmen elin özellikle ince motor hareketlerinde fonksiyon kaybı olur. Hasta, tuttuğu nesneye ne kadar güç uygulayacağını bilemez, nesneyi düşürebilir veya ezebilir; düğme ilikleme gibi ince işleri yapamaz hale gelir (Moore vd., 2018; Standring, 2021).

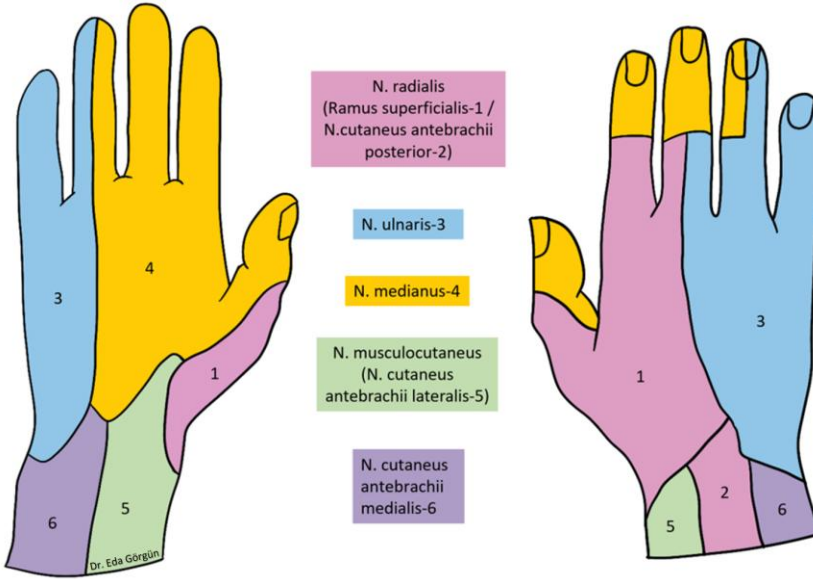
2. Elin ve Başparmağın Duyusal İnnervasyonu

Elin duyusu temel olarak plexus brachialis'in uç dallarından olan üç periferik sinir (n. medianus, n. ulnaris, n. radialis) ve servikal spinal sinir kökleri (C6, C7, C8) tarafından sağlanır. Elin işlevsel yüzü olan avuç içi, temel olarak n. medianus ve n. ulnaris tarafından paylaşılırken; n. radialis'in avuç içinde duyuusal innervasyonu olmaması önemlidir. Palmar yüzde avuç içinin lateral taraf, tenar bölge ve ilk (lateral) 3,5 parmağın derisini n. medianus; avuç içinin medial tarafı, hipotenar bölge ve son (medial) 1,5 parmağın derisini n. ulnaris innerve eder. El sırtının (dorsal yüz) duyusu n. radialis ve n. ulnaris (ve parmak uçlarında n. medianus) tarafından sağlanır. Dorsal yüzün lateral yarısının ve ilk (lateral) 2,5 (bazen 3,5) parmağın dorsal yüzünün distal falankslara kadar olan derisini r. superficialis nervi radialis; dorsal yüzün medial yarısının ve son (medial) 1,5 (bazen 2,5) parmağın dorsal yüzünün derisini n. ulnaris innerve eder. İlk (lateral) 3,5 parmağın distal falanks seviye dorsal yüzdeki derisi ile tırnak yatakları n. medianus'un dalları tarafından innerve edilir (Şekil 1) (Schumacher & Aumüller, 2010; Chung, Chung, & Halliday, 2015; Standring, 2021).

Başparmağın palmar yüzünün deri duyununun tamamı n. medianus tarafından taşınır. N. medianus'un elde verdiği uç dallarından n. digitalis palmaris I, üç digital dala (nn. digitales palmares proprii) ayrılır. Bunlardan ikisi başparmağın

her iki tarafında seyrederek ve parmağın palmar yüzünün deri duyusunu alır. Başparmağın dorsal yüzünün duyusal innervasyonu daha karmaşıktır ve iki sinir arasında paylaşılır. Dorsal yüzün büyük kısmı (distal falanks üstündeki deri ve tırnak yatağı hariç) r. superficialis nervi radialis tarafından innerve edilir. Dorsal yüzün distal kısmı derisinin duyusu, kıvrılarak önden arkaya geçen palmar dijital sinirler tarafından sağlanır (Schumacher & Aumüller, 2010; Chung vd., 2015; Standring, 2021).

Şekil 1. Elin duyusal innervasyon haritası



Kaynak: (Görgün, 2024)

3. Histolojik ve Reseptör Düzeyinde Başparmak

İnsan başparmak pulpası, kılsız (glabrous) deri yapısı ile örtülü olup nesnelere etkileşimde en yüksek taktıl hassasiyeti sağlamak üzere özelleşmiştir. Bu bölge, mekanik uyarıyı elektriksel sinyallere dönüştüren ve düşük eşikli mekanoreseptörler (Low-threshold mechanoreceptors/LTMR) olarak adlandırılan özelleşmiş yapılar açısından son derece zengindir (Abraira & Ginty, 2013). Başparmak pulpasında, avuç içine kıyasla bu mekanoreseptörlerin (özellikle Meissner ve Merkel) yoğunluğu belirgin bir şekilde artış gösterir ve bu anatomik özellik elin distal kısımlarındaki yüksek duyarlılığın temelini oluşturur (Johansson & Vallbo, 1979).

Glabroz derideki bu mekanoreseptörler, adaptasyon hızları ve algıladıkları uyarı tiplerine göre spesifik görevler üstlenirler. Hızlı adapte olan Meissner korpüskülleri, hafif dokunma ve düşük frekanslı titreşimleri algılayarak eldeki hareketli cisimlerin ve kayma hissini tespitinde kritik rol oynarken; yavaş adapte

olan Merkel diskleri, statik basınca ve form/doku algısına yanıt verir. Derin duyu reseptörü olarak görev yapan Pacini korpüskülleri, hipodermiste veya derin dermiste bulunur ve geçici titreşim uyarılarına cevap verir. Yine derin yerleşimli olan Ruffini sonlanmaları ise deri gerilmesine yanıt vererek elin postürü ve eklem pozisyon hissi (propriosepsiyon) hakkında merkezi sinir sistemine sürekli bilgi aktarır (Kierszenbaum, 2002; Macefield, 2005; Abaira & Ginty, 2013).

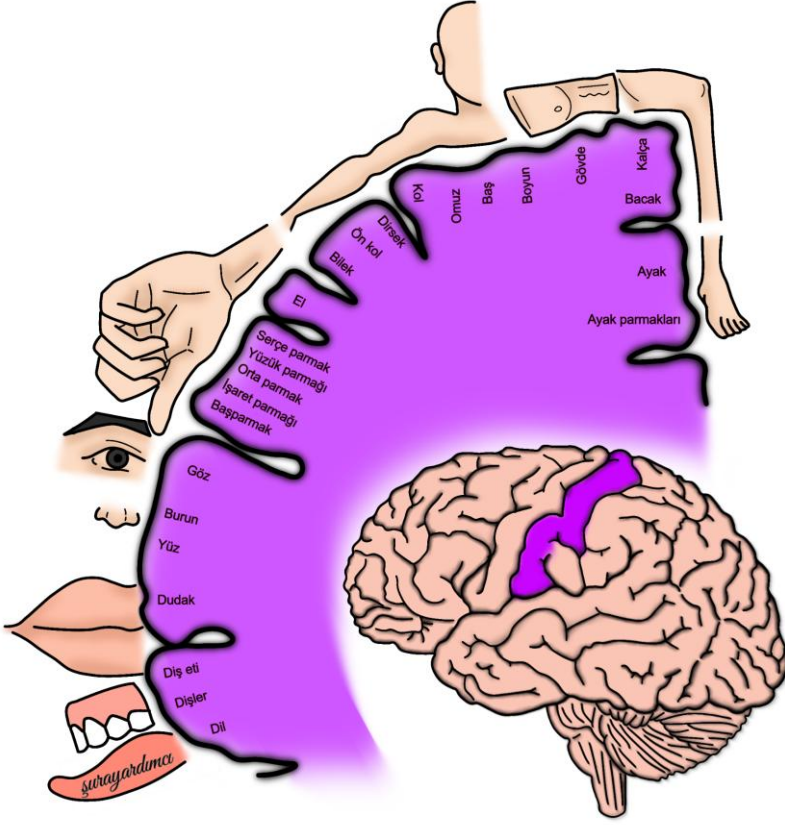
Başparmaktaki üstün taktıl gnozi ve klinik muayenelerde sıkça kullanılan iki nokta ayırımının (two-point discrimination) anatomik temeli, bu mekanoreseptörlerin sahip olduğu reseptif alanların boyutlarına dayanmaktadır. Bu reseptif alanların başparmak ucunda en küçük boyutlara ulaşması ve reseptör yoğunluğunun maksimum seviyede olması, elin ince motor becerilerinin ve uzaysal keskinliğinin histolojik karşılığıdır (Johansson & Vallbo, 1979; Abaira & Ginty, 2013).

4. Santral Temsiliyet ve Nöroplastisite

Başparmağın el fonksiyonlarındaki kritik rolü, sadece periferik sinir sistemi anatomisiyle sınırlı olmayıp, merkezi sinir sistemindeki geniş temsiliyeti ile de yakından ilişkilidir. Somatosensori ve motor kortekslerde başparmak, kompleks motor yeteneği ve yüksek taktıl hassasiyetiyle paralel olarak, anatomik boyutundan bağımsız, disproporsiyonel derecede büyük bir alan kaplar (Caron, 2025). Kortikal homonkulus haritalarında, başparmağın ve parmak uçlarının kortikal izdüşümü, vücudun diğer bölgelerine kıyasla çok daha geniştir (Şekil 2) ve bu durum bölgenin duyuusal girdi yoğunluğunu yansıtır (Johansson & Vallbo, 1979). Proprioepsiyon ve kuvvet algısı (force sense), hareketlerin doğru, hassas ve koordinasyonla yapılabilmesi için elzemdir. Merkezi sinir sistemi, nesnelere etkileşim sırasında derideki taktıl reseptörlerden (özellikle Vater-Pacini cisimcikleri) ve kaslardaki Golgi tendon organlarından gelen afferent bilgileri entegre ederek motor planlamayı yapıp en uygun cevabı oluşturur (Li vd., 2025).

Sinir sisteminin dinamikliği, "nöroplastisite" kavramıyla tanımlanır. Kortikal haritalar statik olmayıp, kullanıma ve yaralanmaya bağlı olarak yeniden şekillenebilir. Örneğin, müzisyenler veya cerrahlar gibi eliyle başparmağını yoğun ve karmaşık görevlerde kullanan bireylerde, başparmağa ait kortikal motor ve duyuusal haritaların genişlediği gözlemlenmiştir. Bu nöroplastisite, motor becerilerin öğrenilmesi ve geliştirilmesinde merkezi bir rol oynar (Caron, 2025).

Şekil 2. Somatosensörial kortekste vücut bölümlerinin temsili



Kaynak: (Yardımcı, 2026)

5. Duyunun Fonksiyonel Önemi: Neden Hissediyoruz?

Başparmak duyusu, elin çevresiyle etkileşim kurmasını sağlayan basit bir histen çok daha fazlasıdır. "Dokunarak görme" veya taktil gnozi (stereognozi) olarak adlandırılan yetenek sayesinde, görsel geri bildirim olmaksızın nesnelerin şekil, boyut ve dokularının tanınması mümkün olur. Parmakların nesnelere üzerindeki hareketlerinin algılanmasını içeren bu taktil gnozi yeteneği, elde hareketli iki nokta ayırımı (moving two-point discrimination) ile doğrudan ilişkilidir ve elin nesnelere tanınmasında çok önemlidir (Dellon & Kallman, 1983).

Başparmak, işaret parmağı ile birlikte ince motor becerilerin ve hassas tutuşun (precision grip) temel aktörüdür. Bir nesneyi tutarken uygulanan kuvvetin ayarlanması, büyük ölçüde deri ve kaslardan gelen duysal geri bildirimle bağlıdır. Derideki taktil reseptörler; temas kuvvetleri, basınç dağılımı ve deri deformasyonu hakkında merkezi sinir sistemine sürekli bilgi sağlar (Li vd., 2025). Bu mekanizma sayesinde, eldeki bir nesnenin ağırlığına ve kayma

eğilimine göre uygulanması gereken tutma kuvveti (pinch strength) ayarlanır. Eğer bu duyuşsal geri bildirim mekanizması bozulursa, kişi parmaklarını ne kadar güçlü bastırması gerektiğini bilemez; görsel geri bildirim olmadığında nesne elden düşebilir veya gereğinden fazla sıkılarak zarar görebilir (Dellon & Kallman, 1983).

Motor ve manipülatif becerilerin ötesinde, duyunun en temel işlevlerinden biri de doku bütünlüğünü korumasıdır. Termal (ısı) ve nosiseptif (ağrı) uyarınları algılayan koruyucu duyu, başparmağı ve tüm eli çevresel tehlikelere karşı korur. Bu koruyucu hissin (protective sensation) eksikliği, kişinin doku hasarı yaratan uyarınları fark edememesine yol açarak yanık, kesik ve derin ülserler gibi fonksiyon kısıtlayan yaralanmaların ortaya çıkmasına neden olur (Wu & Ng, 2019). Bu nedenle başparmaktaki duyunun varlığı, sadece fonksiyonel verimlilik için değil, doku sağkalımı için de vazgeçilmezdir.

6. Klinik Korelasyonlar ve Patolojiler

Başparmağın duyuşsal bütünlüğünü tehdit eden en yaygın patolojilerin başında sinir sıkışmaları gelir. Bunlar arasında en sık görülen tuzak nöropatisi olan Karpal Tünel Sendromu, median sinirin fleksör retinakulumun altındaki fibro-osseöz kanalda kompresyona uğramasıyla ortaya çıkar. Bu sendromda hastalar, başparmak, işaret parmağı, orta parmak ve yüzük parmağının radial yarısında ağrı, uyuşma ve karıncalanma (parestezi) yaşarlar. Median sinirin palmar kutanöz dalı karpal tünelin yüzeyelinden geçtiği için tenar bölgenin proksimal duyuşsal genellikle korunur; ancak başparmağın asıl fonksiyonel tutuş yüzeyini (pulpa) innerve eden dijital dallar, basıdan doğrudan etkilenir. İleri evrelerde duyuşsal kayba, tenar kasların (özellikle abductor pollicis brevis) atrofisi eşlik eder ve başparmağın opozisyon yeteneği zayıflayarak elin ince kavrama biyomekaniği ciddi şekilde bozulur (Chung vd., 2015; Standring, 2021).

Başparmak duyuşunu etkileyen bir diğeri önemli tuzak nöropati, ramus superficialis nervi radialis'in (RSNR) sıkışmasıyla karakterize olan Wartenberg Sendromu'dur (Cheiralgia paresthetica). Bu durum, oldukça nadir görülen ve sadece duyuşsal semptomlarla ortaya çıkan bir mononöropatidir. Yüzeyel radial sinir; sıkı saat kordonları, kelepçeler, bileklikler gibi dış basıların yanı sıra, m. brachioradialis ile m. extensor carpi radialis longus arasındaki fasyal bantlar veya tekrarlayan supinasyon-pronasyon hareketleri nedeniyle içten de sıkışabilir. Wartenberg sendromunda hastalar, el sırtının radial tarafında ve başparmağın dorsolateral bölgesinde hipoestezi, disestezi, ağrı ve yanma şikayetleri yaşarlar; motor bir kayıp olmamasına rağmen bu duyuşsal bozukluk elin kullanım konforunu ciddi şekilde etkiler (Görgün, 2024).

Başparmağı innerve eden sinirlerin travmatik kesileri, el cerrahisinde fonksiyonel iyileşmenin önündeki en büyük engellerden biridir. Periferik sinir kesisi sonrası yapılan mikrocerrahi onarımlarda, aksonların rejenerasyonu her zaman mükemmel bir sonuca ulaşmaz. Sinir onarım bölgesinde büyüyen aksonların yanlış reseptörlere veya farklı fasyal yollara yönelmesi (misdirection / yanlış yönlendirilmiş aksonal büyüme), cerrahi sonrası görülen kötü fonksiyonel sonuçların ana nedenlerinden biridir (de Ruyter, Spinner, Verhaagen, & Malessy, 2014; Görgün, 2024). İyileşme sürecinde tek bir akson uygun bir korpüskülü (örneğin Meissner veya Pacini) reinnerve edip olgunlaşsa bile, hedef dokuya ulaşabilen akson sayısının azlığı nedeniyle periferik innervasyon yoğunluğu düşük kalır. Bu durum, hastanın temas eşiğinin (threshold) yükselmesine ve nesnelere algılayabilmek için objelere daha güçlü basma ihtiyacı duymasına neden olur (Dellon & Kallman, 1983).

7. Başparmak Duyusunun Değerlendirilmesi (Klinik Değerlendirme)

Eller, oppozisyon yapabilen başparmakların biyomekanik avantajları ve kavrayıcı parmakların derisindeki zengin mekanoreseptörler sayesinde hem yetkin hem de algısal işlevlere hizmet eder. Bununla birlikte, nesnelere düzgün ve zamanında manipülasyonunu sağlamak için, hem önceki deneyimin içsel sunumu hem de anlık çevresel duyu bilgileri kontrol stratejisine katılır. Bu nedenle, duyu işlevi, ellerin fonksiyonel kullanımında kritik bir rol oynar. Buna göre, potansiyel duyu bozuklukları olan hastalar için klinisyenlerin duyu işlevi objektif, doğru ve zamanında değerlendirmeleri önemlidir (Hsu vd., 2013).

Semmes-Weinstein monofilament testi, koruyucu duyu kaybını değerlendirmek amacıyla kullanılan ucuz, kullanımı kolay ve taşınabilir bir testtir. Bu monofilamentler, 1.65 ile 6.65 arasında değişen değerlerle tanımlanan ve tekrarlanabilir bir bükülme gerilimi (buckling stress) oluşturan, kalibre edilmiş tek lifli naylon ipliklerdir. Monofilamentin değeri ne kadar yüksekse, iplik o kadar sertleşir ve bükülmesi de o oranda zorlaşır. Uygulama esnasında filament hastanın cildine yerleştirilir ; eğer belirgin bir duyu kaybı söz konusuysa, hasta ipliğin bükülme anındaki varlığını algılayamaz. Literatürde özellikle 5.07/10-g değerindeki monofilament, koruyucu duyu kaybını saptamada en iyi gösterge olarak kabul edilmektedir. Nöropatinin tespitinde çeşitli klinik kılavuzlar tarafından sıklıkla önerilse de , klinik tanıyı kesinleştirmek için monofilament testinin tek başına kullanılması tavsiye edilmemektedir (Dros, Wewerinke, Bindels, & van Weert, 2009).

Statik iki nokta ayrımı (2PD) testi, bireyin aynı anda benzer basınç uygulayarak cildi uyaran muayene cihazının iki noktasını ayırt edebildiği en kısa mesafeyi ölçer. 2PD, eldeki duyu değerlendirilmesinin kabul görmüş ve geçerliliği kanıtlanmış bir ölçüsüdür. İlk olarak Weber tarafından 1835 yılında

tanımlanmıştır (K vd., 2024). Statik iki nokta ayırımı testi, yavaş adapte olan A-beta sinir liflerinin ve Merkel hücrelerinin innervasyon yoğunluğunu kantitatif olarak değerlendiren temel bir kortikal entegrasyon yöntemidir (Dellon, 1978). Bu test, başparmak pulpasında normalde 2 ila 5 milimetre arasındaki mesafelerde uygulanan iki ayrı statik basınç noktasını ayırt edebilme kapasitesini ölçmektedir (Moberg, 1958).

Hareketli iki nokta ayırımı testi ise, parmak ucunda proksimalden distale doğru hafifçe kaydırılan bir uyarana özellikle hızlı adapte olan Meissner korpüsküllerinin fonksiyonunu haritalandırır. Klinik anatomide ve sinir onarımları sonrasında hareketli iki nokta ayırımının, statik iki nokta ayırımından aylar önce normal değerlerine dönmesi, aksonal rejenerasyonun erken klinik takibinde bu testin prognostik değerini kanıtlamaktadır (Dellon, 1978).

Tinel belirtisi, parmaklarda karıncalanma hissi yaratmak için median sinir üzerine hafifçe vurularak ortaya çıkarılırken, Phalen manevrası ise semptomları tetiklemek için (karpal tünel içi basıncı artırarak) bilek bükülmesini içerir. Bu klinik testler yardımcı olsa da, tanı için oldukça güvenilir değildir; durumun gözden kaçırılması veya yanlış teşhis edilmesi olasılığı oldukça yüksektir (Roghani vd., 2025).

Klinikte el manipülasyonu nesnelere algılama özelliklerini test etmek için güvenilir ve geçerli bir araç olan Manuel Taktil Test (MTT) geliştirilmiştir. Bu test üç alt üç alt testten (Barognosis test, Roughness differentiation test, Stereognosis test) oluşmaktadır. MTT, başparmak ve parmakların hareketinden elde edilen kinestetik bilgilerle bütünleştirilmiş, bir nesnenin ağırlığı, pürüzlülüğü ve geometrik özelliklerine ilişkin bilgilerin algılanmasını tespit etmek için geliştirilmiştir. Sonuçlar, test bileşenlerinin ve prosedürlerinin yüksek güvenilirlik sunduğunu ve rastgele hataya yatkın olmadığını ortaya koymuş ve klinik uygulamada uygun hale getirmiştir. (Hsu vd., 2013).

Moberg (1958), el fonksiyonunu hassas duyuşal ve kaba duyuşal kavrama olarak tanımladı. Hassas duyuşal kavrama mümkün olduğunda, koruyucu duyuş her zaman mevcuttur diye düşündü. Yaralı bir elin fonksiyonel duyarlılığını değerlendirmek için “pick-up” testini (Moberg Pick-up Test) tanıttı. Bu test, önemli bir duyuşal değerlendirme olarak önerilmiştir. Test sonuçları, el performansını yansıttığı için fonksiyonel bir değere sahiptir. Testin yapılması hassas duyuşal kavrama ve sürekli dokunmayı algılama yeteneği gerektirir. Hastadan bir dizi küçük nesneyi (örn. ataş, madeni para) alıp küçük bir kaba koyması istenir. Her el ayrı ayrı test edilir. Aynı işlemler hasta gözleri bağlıyken tekrarlanır. Ancak, performansı ölçmek için resmi bir yöntem bulunmamaktadır, ancak nesnelere almak için kullanılan parmaklar ve görevi tamamlamak için

geçen süre genellikle kaydedilir. Testin standart bir test protokolü yoktur ve hiçbir norm belirlenmemiştir (Ng, Ho, & Chow, 1999).

8. Sonuç

İnsan elinin evrimsel sürecinde en üstün biyomekanik yapıya kavuşan başparmak, yalnızca manipülatif bir motor araç değil, aynı zamanda dış dünyayı algılamamızı sağlayan gelişmiş ve karmaşık bir duyu merkezidir. Merkezi sinir sistemindeki disproporsiyonel derecede geniş kortikal temsiliyeti (Şekil 2) ve zengin periferel reseptör ağı, başparmak duyusunun el fonksiyonlarındaki tartışılmaz yerini kanıtlamaktadır. Hassas tutuş, propriyosepsiyon ve uygulanan kuvvetin anlık modülasyonu gibi yüksek düzeyli motor eylemler, ancak kusursuz işleyen bir duysal geri bildirim (feedback) mekanizması ile mümkündür.

Bu duysal geri bildirim kısmen veya tamamen kaybolması, motor güç tam olsa dahi başparmağı fonksiyonel olarak "görmeyen" bir yapıya dönüştürür; ince motor becerileri sekteye uğratar ve elin genel verimliliğinde dramatik düşüşe neden olur. Aynı zamanda, koruyucu duyunun eksikliği, elin doku bütünlüğünü de doğrudan yaralanmaya açık hale getirmektedir. Tüm bu nedenlerle, klinik anatomide, nörolojide ve el cerrahisinde başparmak duyusunun korunması, onarılması ve potansiyel bozuklukların geçerliliği kanıtlanmış objektif testlerle zamanında değerlendirilmesi, elin fonksiyonel yapısını sürdürebilmesi için son derece önemlidir.

9. Kaynaklar

- Abraira, V. E., & Ginty, D. D. (2013). The sensory neurons of touch. *Neuron*, 79(4), 618-639.
- Caron, Y. (2025). The real role of thumb in the overall function of hand. *Science Insights*, 47(3), 1963-1966. doi:10.15354/si.25.pe265
- Chung, K. W., Chung, H. M., & Halliday, N. L. (2015). *BRS gross anatomy* (8. Baskı). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
- de Ruiter, G. C. W., Spinner, R. J., Verhaagen, J., & Malessy, M. J. A. (2014). Misdirection and guidance of regenerating axons after experimental nerve injury and repair. *Journal of Neurosurgery*, 120(2), 493-501. doi:10.3171/2013.8.jns122300
- Dellon, A. L. (1978). The moving two-point discrimination test: Clinical evaluation of the quickly adapting fiber/receptor system. *The Journal of Hand Surgery*, 3(5), 474-481. doi:10.1016/s0363-5023(78)80143-9
- Dellon, A. L., & Kallman, C. H. (1983). Evaluation of functional sensation in the hand. *The Journal of Hand Surgery*, 8(6), 865-870. doi:10.1016/s0363-5023(83)80083-5
- Dros, J., Wewerinke, A., Bindels, P. J., & van Weert, H. C. (2009). Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: A systematic review. *Annals of Family Medicine*, 7(6), 555-558. doi:10.1370/afm.1016
- Gilroy, A. M., MacPherson, B. R., & Ross, L. M. (2012). *Atlas of anatomy* (2. Baskı). New York, NY: Thieme.
- Görgün, E. (2024). *Yetişkin kadavralarda ramus superficialis nervi radialis; seyri ve dallanma paterni* (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye.
- Hsu, H. Y., Kuo, L. C., Jou, I. M., Chen, S. M., Chiu, H. Y., & Su, F. C. (2013). Establishment of a proper manual tactile test for hands with sensory deficits. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(3), 451-458. doi:10.1016/j.apmr.2012.08.212
- Johansson, R. S., & Vallbo, A. B. (1979). Tactile sensibility in the human hand: Relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin. *The Journal of Physiology*, 286(1), 283-300. doi:10.1113/jphysiol.1979.sp012619
- K, S. K. P., Thatte, M. R., Agarwal, P., Rajendran, S., Ibrahim, M., Babu G, V., ... Rao, S. (2024). The normal static two-point discrimination in the palmar aspect of hand in adults and children in a sample Indian population. *Indian Journal of Plastic Surgery: Official Publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 57(4), 263-269. doi:10.1055/s-0044-1789588

- Kierszenbaum, A. L. (2002). *Histology and cell biology: An introduction to pathology*. St. Louis, MO: Mosby.
- Li, Y. X., Lv, N., Zhao, Y., Wang, Z., Xue, C. B., & Hao, X. J. (2025). Contributions of the thumb and index finger to tip pinch force sense. *Scientific Reports*, *15*(1), 23687. doi:10.1038/s41598-025-08644-5
- Macefield, V. G. (2005). Physiological characteristics of low-threshold mechanoreceptors in joints, muscle and skin in human subjects. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *32*(1-2), 135-144.
- Moberg, E. (1958). Objective methods for determining the functional value of sensibility in the hand. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*, *40-B*(3), 454-476. doi:10.1302/0301-620x.40b3.454
- Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2018). *Clinically oriented anatomy* (8. Baskı). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
- Ng, C. L., Ho, D. D., & Chow, S. P. (1999). The Moberg pickup test: Results of testing with a standard protocol. *Journal of Hand Therapy*, *12*(4), 309-312. doi:10.1016/s0894-1130(99)80069-6
- Roghani, A. S., Farooq, J., Ullah, W., Roghani, F. S., Ahmad, B., Jan, A. A., ... Shahzad, F. (2025). Diagnostic accuracy of clinical examination for carpal tunnel syndrome: Validation using nerve conduction studies. *Cureus*, *17*(7), e87563. doi:10.7759/cureus.87563
- Schenck, T. L., Lin, S., Stewart, J. K., Koban, K. C., Aichler, M., Rezaeian, F., & Giunta, R. E. (2016). Sensory reanimation of the hand by transfer of the superficial branch of the radial nerve to the median and ulnar nerve. *Brain and Behavior*, *6*(12), e00578. doi:10.1002/brb3.578
- Schumacher, G. H., & Aumüller, G. (2010). *Klinik temelli topografik insan anatomisi* (S. M. Akkin & T. Marur, Çev.). İstanbul, Türkiye: Deomed Yayıncılık.
- Standring, S. (Ed.). (2021). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (42. Baskı). Londra, İngiltere: Elsevier.
- Wu, F., & Ng, C. Y. (2019). Sensory nerve transfer for lower roots brachial plexus injury: Superficial radial nerve to the dorsal cutaneous branch and the superficial branch of the ulnar nerve. *Journal of Hand and Microsurgery*, *11*(3), 178-180. doi:10.1055/s-0039-1685545



BÖLÜM 47

İnsanlarda MecC Taşıyan Methisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*: Klinik Etkileri ve Risk Faktörleri

Ömer Akgül¹

Giriş

Staphylococcus aureus, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan fırsatçı bir patojendir. Bu mikroorganizma, deri enfeksiyonu gibi nispeten hafif etkilerden, endokardit, pnömoni veya sepsis gibi ciddi ve yaşamı tehdit eden durumlara kadar çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir. *S. aureus*'un etkisi, çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı direnç geliştirme ve edinme kapasitesinin yüksek olmasıyla artmaktadır. *S. aureus*'un antibiyotik direnci arasında, *mecA* geni aracılığıyla oluşan metisilin direnci oldukça önemlidir, çünkü bu mekanizma bakteriye neredeyse tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç kazandırarak tedavi seçeneklerini ciddi şekilde sınırlandırmaktadır (1,2). Son zamanlarda, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), antimikrobiyal direnç açısından en büyük tehditleri belirlemiş ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) yüksek öncelikli bir mikroorganizma olarak sınıflandırılmıştır. Uzun yıllar boyunca MRSA enfeksiyonları yalnızca hastanelerde rapor ediliyordu ve hastane kaynaklı bir patojen (hastane ile ilişkili MRSA veya HA-MRSA) olarak kabul ediliyordu. 1990'larda, sağlık kuruluşlarıyla hiçbir bağlantısı olmayan sağlıklı insanlarda toplum kaynaklı MRSA (CA-MRSA) vakaları tanımlanmaya başlandı ve günümüzde CA-MRSA ile HA-MRSA arasındaki ayırım ortadan kalkıyor gibi görünüyor (3,4).

Son yirmi yıldır, hayvancılıkla ilişkili MRSA (LA-MRSA) olarak bilinen üçüncü bir epidemiyolojik grup tanımlanmıştır. *S. aureus*, farklı hayvan türlerinde ve insanlarda enfeksiyonlara neden olma kapasitesi yüksek olan önemli bir zoonotik ajan olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalar, *S. aureus*'un farklı genetik soylarının konakçıya karşı yüksek bir özgüllüğe sahip olduğunu öne sürmüştür (5). Bununla birlikte, hayvanlarla ilişkili birçok klon vakası tespit edilmiş ve insanlarda enfeksiyonlara neden olmuştur (6,7). Şu anda, LA-MRSA ile ilişkili farklı klonal soylar tanımlanmıştır ve bunlar arasında klonal kompleks (CC) CC398 öne çıkmaktadır. CC398, esas olarak domuzlar olmak üzere üretim hayvanlarıyla ilişkilidir ve dünya çapında tespit edilmiştir [8]. Enfeksiyon vakaları, hayvanlarla temas halinde olan ve olmayan insanlarda tespit edilmiştir (9–11). CC398'e ek olarak, kuşlarda CC5, domuzlarda CC9, sığırlarda CC97

¹ Doç. Dr., Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Türkiye, 0000-0002-8757-2970

veya küçük ruminantlarda CC133 gibi hayvanlarla ilişkili başka klonal kompleksler de vardır (12–15).

Dikkat çekici bir şekilde, yeni bir metisilin direnç geni (mecALGA251, mecA ile yalnızca %70 benzerlik gösteren) ilk olarak 2011 yılında hem insanlarda hem de hayvanlarda tanımlanmıştır (16,17). Başlangıçta bu suşlar süt inekleriyle ilişkilendirilmiş ve bu hayvanlar olası bir rezervuar olarak kabul edilmiştir (16). O zamandan beri, bu gen farklı üretim ve serbest yaşayan hayvanlarda ve bazı insanlarda enfeksiyona neden olan bir etken olarak tespit edilmiştir (8,18). Bu yeni gene mecC adı verilmiştir çünkü mecB daha önce makrokoklarda tanımlanmış, ancak stafilokok türlerinde tanımlanmamıştır (19). Endişe verici bir şekilde, mecB yakın zamanda *S. aureus*'ta tespit edilmiştir ve gelecekteki çalışmalar bunun potansiyel riskini belirlemelidir (20). mecC genini taşıyan MRSA izolatları (mecC-MRSA izolatları) söz konusu olduğunda, bu izolatların CC130, CC49, sekans tipi (ST) 151, ST425, CC599 veya CC1943 gibi çeşitli klonal soylara ait olduğu ve çevresel örneklerde saptanması da dahil olmak üzere çok farklı konaklarda bulunduğu zaten belirlenmiştir (8,21–23). mecC geninin kökeni ve bu izolatların klinik ortamlarda olası etkileri hakkında farklı teoriler mevcuttur. Bu derlemede amaç, insanlarda mecC saptanması ve olası klinik etkileri hakkındaki mevcut bilgileri tanımlamak, ayrıca bu direnç mekanizmasıyla ilişkili enfeksiyon tiplerini, bu mecC taşıyan izolatların özelliklerini, hayvanlarla olası ilişkilerini ve diğer risk faktörlerinin varlığını belirlemektir.

İnsanlarda mecC-MRSA İzolatlarının Tespiti

Her ne kadar mecC geni başlangıçta İngiltere'deki toplu süttten alınan bir izolatda keşfedilmiş olsa da, ilk insan mecC-MRSA izolatları da aynı çalışmada tanımlanmıştır (16). Bu insan izolatları Birleşik Krallık ve Danimarka'daki hastalardan elde edilmiştir. Dahası, aynı yıl yayınlanan bir çalışmada, bu yeni direnç genini taşıyan iki insan MRSA izolatı İrlanda'da bağımsız olarak tanımlanmıştır (17).

O zamandan beri, mecC-MRSA izolatlarını aramak amacıyla insan *S. aureus* izolatları/örnekleri kullanılarak çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalar yürütülmüştür (16,18,24–74). Bu çalışmaların çoğu Avrupa ülkelerinde yapılmıştır ve Birleşik Krallık ile Danimarka, mecC-MRSA izolatlarının en yüksek seviyelerinin tespit edildiği ülkeler olmuştur (16,24,25,39,41).

Ne yazık ki, bu çalışmaların tasarımı çok farklıydı ve bu da elde edilen verilerin karşılaştırılmasını zorlaştırıyor. Önemli olarak, ilk izolatların/örneklerin seçimi için seçilen kriterler önemli ölçüde farklılık gösterdi. Bazı çalışmalarda tüm *S. aureus* izolatları toplanırken (29,38,45), diğerlerinde yalnızca MRSA izolatları dahil edildi (24,26–28,32,33,36,41,42). Dahası, bazı çalışmalar daha kısıtlayıcıydı ve yalnızca daha önce tanımlanmış mecC-pozitif klonal soylarla ilişkili spa tipleri, mecA-negatif MRSA izolatları, mecC-pozitif veya pvl-negatif

MRSA izolatları gibi mecC genini taşıdığından şüphelenilen özelliklere sahip izolatları kullandı (25,26,37,69). Her durumda, çalışmaların çoğunda tespit edilen mecC-MRSA insan prevalansı çok düşüktü. Birkaç çalışmada, dahil edilen insan izolatları/örnekler arasında mecC pozitif *S. aureus* tespit edilmemiştir (45–74). Bu genin tespit edildiği çalışmalarda, dahil edilen toplam izolat/örnek sayısı dikkate alındığında, tespit edilen yaygınlık çoğu durumda %1'den azdı (24,27–29,32,33,37,40–43), bu da mecC'nin keşfedildiği ilk çalışmada tespit edilen yaygınlığa (yaklaşık %0,04) benzerdi (16). Birkaç çalışmada yaygınlık %1'den fazlaydı, ancak bunların hepsinde yalnızca az sayıda başlangıç izolatı (<400 izolat) kullanıldı; bu, elde edilen yüksek yaygınlık değerinin (en fazla %6,3) nedeni olabilir (25,26,36,38,39). Son zamanlarda, daha önce yayınlanmış sonuçlara dayalı olarak mecC-MRSA'nın yaygınlığına ilişkin bir meta-analiz, insan alt grubunda mecC-MRSA'nın yaygınlığını %0,004 (95% CI = 0,002–0,007) ve hayvan alt grubundaki yaygınlığını %0,098 (95% CI = 0,033–0,174) olarak tahmin etmiştir (75).

MecC-MRSA izolatlarıyla ilişkili toplam 61 insan vaka raporu tanımlanmıştır (17,36,37,45,76–81). MecC pozitif izolatlar Asya, Avrupa ve Okyanusya'da (21,82,83) farklı konaklarda tespit edilmiş olsa da, tüm insan vaka raporları Avrupa ülkelerinde tanımlanmıştır. Bu, mecC-MRSA'nın hem hayvanlarda hem de insanlarda ve ayrıca çevresel örneklerde tespit edildiği makalelerin çoğunun bu kıtadaki ülkelere odaklandığı göz önüne alındığında beklenen bir durumdu (8,21–23).

61 insan vaka raporunun 4'ünde, mecC-MRSA yalnızca tarama sürüntülerinde (kolonizasyon tespiti için) tespit edilmiş olup, hastanın yatış nedeni ile ilişkili bulunmamıştır (36,37,45) ve diğer iki vaka raporunda klinik bilgi belirtilmemiştir (17). Geri kalan 56 çalışmada, mecC-MRSA izolatları (vaka sayısı): deri ve yara enfeksiyonları (47 vaka) (37,76,79,81), eklem ve kemik enfeksiyonları (3 vaka) (37,77,78), solunum yolu enfeksiyonları (2 vaka) (76) ve bakteriyemi (2 vaka) (37,80) ile ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda mecC pozitif izolatların tespit edildiği örnek türleri dikkate alındığında, mecC insan vakalarının çoğu deri veya yara enfeksiyonlarıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, mecC-MRSA izolatlarının kan, balgam veya idrar gibi diğer örnek türlerinde saptanması dikkat çekicidir. Özellikle, bazı ciddi enfeksiyonlar tanımlanmıştır; bunlar arasında şiddetli kemik enfeksiyonları (78), hastane kaynaklı pnömoni (33) ve bakteriyemi (16,24,80) yer alır ve bazı vakalarda hastanın ölümüyle sonuçlanır (37).

mecC-MRSA Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

mecC geninin ilk tanımlanmasından bu yana, hayvanlarla temasın çeşitli nedenlerle mecC-MRSA enfeksiyonu veya taşıyıcılığı için bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür (16,17). Bu gen, CC130'a ait izolatlarda tanımlanmış ve bu klonal kompleks, ağırlıklı olarak sığır kaynaklı metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) izolatları arasında tespit edilmiştir (17). Dahası, bu genin süt ineklerinden elde

edilen izolatlarda bulunması, bu hayvanların bu direnç mekanizmasının bir rezervuarını sağlayabileceğini düşündürmüştür (16). Bu nedenle, o zamandan beri yapılan bazı çalışmalarda, hastaların hayvanlarla olası teması hakkında bilgi verilmiştir. Birçok çalışma, hastaların çoğunun kırsal alanlarda veya çiftlik yoğunluğunun yüksek olduğu alanlarda yaşadığını ortaya koymuştur (18,24,26,29,36,76,79). Bu bağlamda, dört çalışma hastanın çiftlik hayvanlarıyla temasını gösterdi (18,24,76,78,81), iki çalışma sadece evcil hayvanlarla teması ele aldı (38,45), iki hastanın hayvanlarla teması yoktu ve yazarlar bu izolatların saptanması için makul bir açıklama bulamadılar (37,80), bir hasta veteriner hekimdi (33) ve birkaç çalışmada bu bilgi belirtilmedi (16,17,27,30,31,41,77). İlginç bir şekilde, mecC-MRSA'nın hayvanlar ve insanlar arasında bulaşması, iki insan enfeksiyon vakasında tüm genom dizilemesiyle gösterildi. Her insan enfeksiyon vakasından ve kendi çiftlik hayvanlarından izolatları içeren spesifik kümeler tespit edildi. Böylece, aynı çiftlikten gelen insan ve hayvan izolatları sadece az sayıda SNP ile farklılık gösterdi (18). Bu bulgular, çiftlik hayvanlarının mecC-MRSA için potansiyel bir rezervuar olarak rolünü vurgulamaktadır.

S. aureus, konakçıların derisini ve burun deliklerini kolonize etme konusunda büyük bir kapasite gösterir, zaman içinde varlığını sürdürebilir ve fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilir (84,85). mecC-MRSA izolatları, çeşitli yaygınlık ve vaka raporu çalışmalarında kommensal olarak tanımlanmıştır. En az 54 mecC-MRSA Mikroorganizma 2020, 8, 1615 20 pozitif izolatın 9'u, çoğunlukla burundan, ancak boğaz ve kasık bölgelerinden de alınan tarama sürüntülerinden elde edilmiştir. Dahası, diğer örnek türlerinden elde edilen izolatlar da kommensal olarak kabul edilebilir; örneğin, İspanya'da bir insan vaka raporunda, bir hastanın idrarından elde edilen izolat, hasta idrar yolu semptomları göstermediği için kolonizatör olarak kabul edilmiştir (37). Bazı çalışmalarda, hem kolonizasyon hem de enfeksiyonla ilişkilendirilen mecC-MRSA izolatları aynı hastadan elde edilmiştir (18,37). Gerçekten de, mecC-MRSA izolatına bağlı bakteriyemisi olan bir hastada aynı mecC-MRSA izolatı (aynı genetik özelliklere sahip) tarafından burun kolonizasyonu da gözlemlenmiştir (18). Bu sonuçlar, şiddetli hastalığa neden olan izolatları mümkün kılan önceki adım olan kolonizasyonun önemini doğrulamıştır. İlginç bir şekilde, hastanın öldüğü başka bir bakteriyemi vakasında, dede ve torun arasında hane içi bulaşma tespit edilmiş ve torun aynı izolat tarafından kolonize edilmiştir (37). Bununla birlikte, diğer çalışmalarda, mecC enfeksiyonu olan hastalardan mecC-MRSA izolatları kolonizatör olarak tanımlanmamıştır (81) ve mecC-MRSA izolatlarının mecA-MRSA izolatlarından daha kötü kolonizatör ve insanlarda daha az bulaşıcı olabileceği öne sürülmüştür (76). İsveç'te yapılan çalışmada, hastanın 27 aile üyesinden sadece ikisinde mecC-MRSA izolatı pozitif bulunmuş ve mecC taşıyıcılığının ortalama süresi 21 gün olmuştur (76).

Vaka raporlarında tanımlanan hastaların çoğu orta yaşlı veya yaşlıydı (17,36,37,45,77-80), iki hasta hariç: bunlardan biri, hayvanlarla yüksek temas

halinde olan ve yüzeysel bir deri lezyonu gösteren 34 yaşında bir çiftlik işçisiydi (81) ve diğeri sağlıklı 3 yaşında bir çocuktü (37). 2007–2011 yılları arasında Danimarka'da tespit edilen mecC-MRSA'lı hastaların ortalama yaşı 51 (24) ve 2005–2014 yılları arasında İsveç'te tespit edilenlerin ortalama yaşı 60'tü (76). Danimarka çalışmasında, CA-MRSA mecC hastaları diğeri CA-MRSA vakalarından önemli ölçüde daha yaşlıydı, bu da mecC-MRSA'nın tipik CA-MRSA'dan farklı bir kökene ve epidemiyolojiye sahip olduğunu gösteriyor (24).

Dikkat çekici bir şekilde, İsveç'te tespit edilen 45 insan vakasının çoğunda hastaların altta yatan bir tür kronik hastalığı (diyabet, kanser, otoimmün hastalıklar veya aterosklerotik hastalıklar) veya mevcut bir cilt lezyonu vardı (76). Başkaları tarafından da mecC-MRSA'nın yaralarda enfeksiyona neden olduğu öne sürülmüştür (79). Dahası, Avusturya'da yapılan bir çalışmada (38) primer patolojileri (diyabet, miyelodisplastik sendrom, periferik arter tıkanıklığı hastalığı vb.) olan hastalarda ve İspanya'da ürotelyal karsinomlu bir hastada (80) mecC-MRSA enfeksiyonları tespit edilmiştir. Ne yazık ki, mecC-MRSA pozitif hastaların diğeri altta yatan hastalıkları hakkında bilgi çoğu makalede eksiktir.

mecC-MRSA İnsan İzolatlarının Karakterizasyonu

Diğeri konaklarda olduğu gibi, insan örneklerinden elde edilen mecC-MRSA izolatlarının çoğu CC130'a aitti. Tanımlanan diğeri klonal kompleksler CC49, CC425, CC599, CC1943 ve CC2361 idi (16,24,25,29–31,38,40,41,76). Endişe verici bir şekilde, SCCmec XI'in (mecC genini içeren SCC elementi), entegrasyon bölgesi sekans tekrarlarıyla sınırlı olması ve sağlam bölgeye özgü rekombinasyon bileşenlerine sahip olması nedeniyle diğeri S. aureus klonal soylarına aktarılma potansiyeline sahip olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (16). Şimdiye kadar, mecC-MRSA CC130 izolatları, klonal soyların belirlendiği tüm ülkelerde tespit edildi ve İspanya, Fransa, İrlanda, Slovenya ve İsviçre'de tespit edilen tek CC oldu (17,37,45,77–79,81). Dikkat çekici bir şekilde, Fransa ve İspanya'da birkaç insan enfeksiyonu raporu vardı, ancak bunların hepsinde mecC-MRSA izolatları CC130'a aitti. CC130'dan sonra, klonal kompleksler CC1943 ve CC599, insanlarda en yaygın olarak tespit edilenlerdi ve sırasıyla dört ve üç ülkede tanımlandılar (16,25,29,31,38,41). Buna karşılık, CC49 sadece Belçika'daki bir çalışmada tanımlandı (29). CC49, CC130, CC425, CC599 ve CC1943 insan dışı kökenli mecC-MRSA izolatlarında da tanımlanmışken, CC2361 bugüne kadar sadece insanlarda tanımlanmıştır (24,76). Dolayısıyla, CC130 çiftlik, evcil ve vahşi hayvanlarda ve gıda örneklerinde; CC49 atlarda ve küçük memelilerde, CC425 vahşi hayvanlarda ve gıdalarda, CC599 evcil hayvanlarda ve çiftlik hayvanlarında ve CC1943 evcil hayvanlarda tanımlanmıştır (8).

İnsan mecC-MRSA izolatları arasında çok çeşitli spa tipleri tespit edildi. En baskın spa tipi, CC130 ile ilişkili olan ve toplam 260 insan izolatında tanımlanan t843 idi. Bu spa tipi, İsviçre hariç, insan mecC-MRSA izolatlarının tespit edildiği

tüm ülkelerde saptandı (45). Diğer spa tipleri de çeşitli ülkelerde tanımlandı. Bunlardan bazıları sadece iki ülkede tanımlandı; bu durum t792, t1773, t5930, t6293, t6386, t7485, t7734, t7945, t7946, t7947 ve t9397 için geçerlidir, ancak diğerleri t978, t1535, t1736, t3391 veya t6220 gibi daha yaygın olarak dağılmıştır. Spa tipleri ve MLST klonal kompleksleri arasında güçlü bir ilişki olmasına rağmen (86), bazı spa tipleri farklı klonal komplekslerle ilişkilendirilmiştir. İngiltere'deki iki farklı hastaneden iki hastadan alınan tarama örneklerinde elde edilen iki izolat, t11706 spa tipini göstermiştir (40); bu izolatların biri ST1245'e (CC130) ve diğeri ST425'e (CC425) aitti. Ayrıca, t978, t2345, t3391 ve t8835 spa tipleri bazı çalışmalarda CC1943 (16,25,29) ve diğerlerinde CC2361 (24,76) ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, her iki klonal kompleksin kurucuları olan ST1943 ve ST2361, birbirlerinin Tek Lokus Varyantı (SLV) olup (ve sadece aroE allelinde farklılık gösterir), bu da bu sonuçları açıklayabilir.

Tespit edilen insan mecC-MRSA izolatlarının çoğu, test edilen tüm beta-laktam dışı antimikrobiyallere duyarlıydı. Bu, diğer kaynaklardan elde edilen mecC-MRSA izolatlarında elde edilen sonuçlarla uyumludur (21). İspanya'da yapılan bir çalışmada, mecC-MRSA veya CA-MRSA izolatlarını tanımlamak için bu kriter kullanılarak izolatlar seçilmiştir (69). mecC-MRSA tespit edilmemesine rağmen, bu direnç fenotipi, Panton-Valentine Lökosidin (PVL) üreten izolatlar için değerli bir belirteçti (Tablo S1). Bununla birlikte, bu bölgedeki mecC-MRSA izolatlarının düşük prevalansı bu sonuçtan sorumlu olabilir ve mecC mekanizmasının varlığından şüphelenmek için bu fenotipin kullanımını göz ardı edilmemelidir.

mecC-MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde en önemli sorun, bu izolatların doğru şekilde tanımlanmasıdır. mecC izolatları MRSA olarak kabul edilse de, bu izolatlar bazen oksasilin veya sefoksitin için sınırda duyarlılık sonuçları gösterir ve yalnızca mecA geni test edilirse MSSA olarak tanımlanır (44). Bu, uygunsuz tedavilerin uygulanmasına yol açabilir. *S. aureus*'un çeşitli antimikrobiyal ajanlara direnç kazanma kapasitesi göz önüne alındığında, diğer antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişimi de buna eklenebilir. İnsanlarda tespit edilen bazı mecC-MRSA izolatları beta-laktam olmayan antimikrobiyallere direnç göstermiştir (24,33,40,41,76). Almanya'da iki izolat (33) ve Danimarka'da bir izolat (24) florokinolon direnci tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda makrolid ve linkosamid direnci de tespit edildi: Birleşik Krallık'ta bir eritromisin dirençli izolat (41) ve İsveç'te (76) ve İngiltere'de (40) bir eritromisin ve klindamisin dirençli izolat. Direnç mekanizmalarına gelince, İrlanda'da yapılan iki çalışmada, norfloksasin direncine bağlı çoklu ilaç salgı pompasını kodlayan sdrM geni ve tetrasiklin direncine bağlı tet salgısı, sırasıyla bir ve iki mecC-MRSA CC130 izolatında tanımlandı (17,26). Farklı tanı testlerini karşılaştırmayı amaçlayan yalnızca bir çalışma olmasına rağmen, çeşitli antimikrobiyal ailelere dirençli insan mecC-MRSA izolatları tespit edildi (87). mecC-MRSA izolatlarında beta-

laktam olmayan ajanlara karşı direncin varlığı, tedavi seçeneklerimizi önemli ölçüde sınırlandırmaktadır.

İnsan mecC-MRSA izolatlarında virülans genlerinin aranması, bir çalışmadan diğerine oldukça değişkenlik göstermiştir. Her durumda, şu an için en sık tespit edilen virülans genleri hla, hld, hlb, edinB, lukED, cap8 veya ica olup, bu genler CC130 ile yüksek oranda ilişkilidir (17,26,31,33,36,38,41). Neyse ki, PVL genlerini taşıyan hiçbir mecC-MRSA izolatı tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, hayvanlarla ilişkili diğer klonal soylar bu virülans faktörünü edinebilmiştir (88). Bu nedenle, gelecekte mecC-MRSA izolatlarında bunların tespit edilmesi göz ardı edilemez. Önemli olarak, bazı pirojenik toksin süperantijen (PTSAg) genleri mecC-MRSA izolatlarında tespit edilmiştir (29,31,38,41). Bu genler, CC599, CC1943 veya CC2361 gibi belirli klonal soylarla ilişkili olabilir. Bu nedenle, toksik şok sendromu toksinini kodlayan tst geni, üç CC1943 izolatında (ikisi sec genini, biri ise seg ve sei genlerini içeriyor) (29,41), üç CC599 izolatında (ikisi sel geni pozitif, biri ise sec ve sel pozitif) (31,38) ve bir sec, seg, sei, sel, sen, seo ve seu pozitif CC2361 izolatında (31) bulunmuştur.

mecC-MRSA Sorunu: Kökeni Nedir? Yeni Ortaya Çıkan Bir Sorun Mu?

1975 tarihli, bilinen en eski mecC-MRSA izolatı, García-Álvarez ve diğerleri tarafından gerçekleştirilen retrospektif çalışmada tespit edilmiştir (16). Bu izolat, Danimarka'dan alınan bir insan kan örneğinde tanımlanmış ve tespiti, mecC geninin olası bir insan kökenli olduğunu düşündürmüştür (16). Daha sonra, yine Danimarka'da gerçekleştirilen iki başka retrospektif çalışmada, 1975 tarihli örneklerde iki mecC pozitif izolat tespit edilmiştir (24,25), her ikisi de insan kan örneklerinde tespit edilmiştir (24,25). Bununla birlikte, bu çalışmalardan ikisinde, incelenen en eski örnek 1975 yılında elde edilmiştir, bu nedenle daha eski izolatların varlığı göz ardı edilemez (16,25). mecC geninin varlığının araştırıldığı diğer retrospektif çalışmalara gelince, örneklerin tarihleri bu üç çalışmadan çok daha sonradır ve bunlar 2000 yılı ve sonrasında elde edilen izolatlardır. Diğer konaklarda bildirilen en eski mecC-MRSA izolatına ilişkin olarak, 1975 de kilit tarih gibi görünüyor (89,90). Bu nedenle, bu direnç mekanizması 45 yıldan fazla süredir mevcut olabilir.

Dahası, bu direnç mekanizması CC130 ile yakından ilişkilidir, çünkü mecC-MRSA izolatlarının çoğu bu klonal soydan gelmektedir. 5429 yıl önce meydana gelen CC130'un insandan sığıra konakçı sıçraması önerilmiştir (91). CC130 MSSA izolatlarının mecC direnç genini edindiği zaman ve konakçı bugün hala bilinmemektedir. İnsan örneklerinde tespit edilen mecC-MRSA izolatlarının olası insan veya hayvan kökenini belirlemek için, çeşitli çalışmalar IEC (immün kaçış kümesi) genlerinin varlığını analiz etmiştir (17,24,26,31,33,36,41,42,78,81). Tüm vakalarda, insan mecC-MRSA izolatları, sak, chp ve scn açısından negatifti; ancak Birleşik Krallık'taki bir hastadan alınan

tarama sürüntüsünden elde edilen ve sak ve sen açısından pozitif olan (IEC tip E) bir ST1945 (CC130) izolatı hariç, bu durum olası bir insan kökenini düşündürmektedir (41). Bununla birlikte, IEC tip E'nin ST1945'in korunmuş bir parçası olabileceği öne sürülmüştür, çünkü İspanya'daki çeşitli çalışmalarda vahşi hayvanlardan elde edilen mecC MRSA ST1945 izolatları da IEC tip E göstermiştir (41,63,92).

Avrupa'da bugüne kadar tespit edilen en yeni insan mecC-MRSA izolatları 2015 yılında elde edildi; bunlardan biri Almanya'da (27), diğeri ise İngiltere'de (42). Her iki suş da ilk çalışmalarda tanımlananlara benzerlik gösterdi (16,17) ve her ikisi de CC130'a aitti. Bununla birlikte, filogenetik analizden sonra, İngiltere'de tanımlanan suşun, yayınlanmış dizilenmiş mecC-MRSA CC130 izolatlarından herhangi biriyle yüksek derecede ilişkili olmadığı görüldü (42). Avrupa'da son 5 yılda insanlarda mecC-MRSA izolatlarının tanımlanmamış olmasına rağmen, önceki çalışmalar tarafından sağlanan veriler, mecC pozitif izolatların yaygınlığında artan bir eğilim tespit etti (24), bu da bu direnç mekanizmasının tespitinde gözetimin sürdürülmesi gerektiğini gösteriyor. Tespit eksikliği, bu direnç mekanizmasının düşük yaygınlığından ve/veya mecC tanı yöntemlerindeki sorunlardan kaynaklanabilir. mecC-MRSA izolatlarının tespitinde önemli zorluklar belirtilmiştir (44,93). Hastane laboratuvarlarında kullanılan çeşitli klinik testlerin mecC-MRSA izolatlarının %0 ila %41'ini tanımlayamamış olabileceği gösterilmiştir (93). Yeni test protokollerini optimize etmek ve geliştirmek ve mevcut fenotipik test yöntemlerini yeniden tanımlamak önemlidir (44). Bu bağlamda, mecC ve mecA genlerini tespit eden çeşitli ticari PCR tabanlı testler geliştirilmiştir. Dahası, yakın zamanda sığırlardan elde edilen mecA/mecC MRSA izolatları tanımlanmıştır (83). Her iki geni de taşıyan izolatların olası klinik etkisi şu anda bilinmemektedir.

Veterinerlik ve Gıda Güvenliği Açısından Etkileri

Bu inceleme mecC-MRSA izolatlarının insan sağlığı üzerindeki etkilerine odaklanmış olsa da, bu izolatların veteriner hekimliği üzerindeki etkileri de göz ardı edilmemelidir. Evcil hayvanlarda enfeksiyonlara neden olan mecC-MRSA izolatları çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir (8,94,95). Bununla birlikte, bu direnç geninin en sık sığır, koyun ve tavşan gibi çiftlik hayvanlarında tespit edildiği görülmektedir (8,21). mecC-MRSA bu gıda üreten hayvanlarda nadiren klinik hastalığa neden olsa da, çeşitli ülkelerde sığır mastitisine dair raporlar bulunmaktadır (96,97). İnsanlarda gözlemlendiği gibi, diğer konaklarda tespit edilen mecC-MRSA izolatlarının çoğu da CC130'a aittir ve bu hayvan mecC-MRSA izolatlarının özellikleri insanlarda tespit edilenlere çok benzerdir (8,21). Öte yandan, süt hayvanlarında mecC-MRSA'nın varlığı oldukça önemlidir, çünkü bu izolatların gıda zincirine giriş yolu olabilir. Nitekim, süt örneklerinde mecC-MRSA (8) tespit edilmiş ve bunun sonucunda gıda işleyicileri için kolonizasyon riski oluşmuştur. Bu durumda, bu incelemeye dahil edilen klinik

vakalardan birinde hastanın peynir üreticisi olduğu (81) vakayı vurgulamakta fayda var. Bazı çalışmalarda mecC-MRSA zoonotik bulaşması gösterilmiştir (18) ve veterinerlik ve gıda güvenliği laboratuvarlarında doğru önleme, tespit ve kontrol önlemleri gereklidir.

mecC ile İlişkili Sonuçlar ve Gelecekteki Sorunlar

Şu anda insanlarda mecC-MRSA enfeksiyonlarının yaygınlığı çok düşüktür. Bununla birlikte, farklı konaklar arasında mecC-MRSA izolatlarının bulaşması, bu izolatların yayılma kapasitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Vahşi hayvanlarda, çiftlik hayvanlarında ve evcil hayvanlarda geniş bir rezervuar yelpazesi bulunmaktadır ve bu izolatların zoonotik bulaşması, mecC-MRSA insan klinik vakalarının sayısını artırabilir. Dahası, SCCmec XI'in gelecekte diğer klonal soylara aktarılma potansiyeli olabilir. Bunların daha virülan ve daha iyi adapte olmuş insan klonlarına aktarılması son derece endişe verici olacaktır. Endişe verici bir şekilde, mecC geni, önemli virülans genlerinin tanımlandığı (CC599, CC1943 veya CC2361) veya IEC'nin tanımlandığı (ST1945-CC130) klonal soylarda zaten tespit edilmiştir. Ayrıca, beta-laktam olmayan antibiyotiklere dirençli mecC-MRSA izolatları da tespit edilmiştir. MecC-MRSA izolatlarının beta-laktam dışı direnç kazanması, tedavi seçeneklerimizi önemli ölçüde sınırlandırmaktadır. MecC-MRSA, hastane ve veteriner laboratuvarlarında ve gıda güvenliği kurumlarında dikkate alınmalı ve olası sağlık sorunlarının ortaya çıkmasını önlemek için önleyici stratejiler uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cheng, M. Antignac, A. Kim, C. Tomasz, A. (2008). Comparative study of the susceptibilities of major epidemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin and to the new broad-spectrum cephalosporin ceftobiprole. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 52, 2709–2717.
2. Jacqueline, C. Caillon, J. Mabecque, V.L. Miègeville, A.F. Ge, Y. Biek, D. Batard, E. Potel, G. (2009). In vivo activity of a novel anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin, ceftaroline, against vancomycin-susceptible and -resistant *Enterococcus faecalis* strains in a rabbit endocarditis model: A comparative study with linezolid and vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemotherapy*, 53, 5300–5302.
3. Mediavilla, J.R. Chen, L. Mathema, B. Kreiswirth, B.N. (2012). Global epidemiology of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Current Opinion Microbiology*, 15, 588–595.
4. Sung, J.Y. Lee, J. Choi, E.H. Lee, H.J. (2012). Changes in molecular epidemiology of community-associated and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korean children. *Diagnostic Microbiology Infectious Disease*, 74, 28–33.
5. Herron-Olson, L. Fitzgerald, J.R. Musser, J.M. Kapur, V. (2007). Molecular correlates of host specialization in *Staphylococcus aureus*. *PLoS ONE*, 2, e1120.
6. Aspiroz, C. Lozano, C. Vindel, A. Lasarte, J.J. Zarazaga, M. Torres, C. (2010). Skin lesion caused by ST398 and ST1 MRSA, *Spanish Emergency Infectious Disease*, 16, 157–159.
7. Lozano, C. Aspiroz, C. Ezpeleta, A.I. Gómez-Sanz, E. Zarazaga, M. Torres, C. (2011). Empyema caused by MRSA ST398 with atypical resistance profile, *Spanish Emergency Infectious Disease*, 17, 138–140.
8. Zarazaga, M. Gómez, P. Ceballos, S. Torres, C. (2018). Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* lineages in the animal-human interface. In *Staphylococcus Aureus*; Fetsch, A., Ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2018; pp. 189–214.
9. Benito, D. Lozano, C. Rezusta, A. Ferrer, I. Vasquez, M.A. Ceballos, S. Zarazaga, M. Revillo, M.J. Torres, C. (2014). Characterization of tetracycline and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* Strains in a Spanish hospital: Is livestock-contact a risk factor in infections caused by MRSA CC398? *Internal Journal Medicine Microbiology*, 304, 1226–1232.
10. Larsen, J. Petersen, A. Sørum, M. Stegger, M. van Alphen, L. Valentiner-Branth, P. Knudsen, L.K. Larsen, L.S. Feingold, B. Price, L.B. (2015). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 is an increasing cause of

- disease in people with no livestock contact in Denmark, 1999 to 2011. *Euro Surveill.* 2015, 20.
11. Lekkerkerk, W. van Wamel, J.B. Snijders, S.B. Willems, R.J. van Duijkeren, E. Broens, E.M. Wagenaar, J.A. Lindsay, J.A. Vos, M.C. (2015). What is the origin of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 398 isolates from humans without livestock contact? an epidemiological and genetic analysis. *Journal Clinical Microbiology*, 53, 1836–1841.
 12. Feltrin, F. Alba, P. Kraushaar, B. Ianzano, A. Argudín, M.A. Di Matteo, P. Porrero, M.C. Aarestrup, F.M. Butaye, P. Franco, A. (2015). A Livestock-associated, multidrug-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 97 lineage spreading in dairy cattle and pigs in Italy. *Applied Environment Microbiology*, 82, 816–821.
 13. Lowder, B.V. Guinane, C.M. Ben Zakour, N.L. Weinert, L.A. Conway-Morris, A. Cartwright, R.A. Simpson, A.J. Rambaut, A. Nübel, U. Fitzgerald, J.R. (2009). Recent human-to-poultry host jump, adaptation, and pandemic spread of *Staphylococcus aureus*. *Proccational Natlion Academy Sciences USA*, 106, 19545–19550.
 14. Monecke, S. Gavier-Widén, D. Hotzel, H. Peters, M. Guenther, S. Lazaris, A. Loncaric, I. Müller, E. Reissig, A. Ruppelt-Lorz, A. (2016) Diversity of *Staphylococcus aureus* isolates in European wildlife. *PLoS ONE*, 11, e0168433.
 15. Ye, X. Wang, X. Fan, Y. Peng, Y. Li, L. Li, S. Huang, J. Yao, Z. Chen, S. (2016). Genotypic and phenotypic markers of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC9 in humans. *Applied Environment Microbiology*, 82, 3892–3899.
 16. García-Álvarez, L. Holden, M.T.G. Lindsay, H. Webb, C.R. Brown, D.F.J. Curran, M.D. Walpole, E. Brooks, K. Pickard, D.J. Teale, C. (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: A descriptive study. *Lancet Infectious Diseases*, 11, 595–603.
 17. Shore, A.C. Deasy, E.C. Slickers, P. Brennan, G. O’Connell, B. Monecke, S. Ehricht, R. Coleman, D.C. (2011). Detection of staphylococcal cassette chromosome *mec* type XI carrying highly divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *blaZ*, and *ccr* genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 55, 3765–3773.
 18. Harrison, E.M. Paterson, G.K. Holden, M.T.G. Larsen, J. Stegger, M. Larsen, A.R. Petersen, A. Skov, R.L. Christensen, J.M. Zeuthen, A.B. (2013). Whole genome sequencing identifies zoonotic transmission of

- MRSA isolates with the novel *mecA* homologue *mecC*. *EMBO Molecular Medicine*, 5, 509–515.
19. Becker, K. Ballhausen, B. Köck, R. Kriegeskorte, A. (2014). Methicillin resistance in Staphylococcus isolates: The “mec alphabet” with specific consideration of *mecC*, a *mec* homologue associated with zoonotic *S. aureus* lineages. *International Journal Medicine Microbiology*, 304, 794–804.
 20. Becker, K. van Alen, S. Idelevich, E.A. Schleimer, N. Seggwiß, J. Mellmann, A. Kaspar, U. Peters, G. (2018). Plasmid-Encoded Transferable *mecB*-Mediated Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus. *Emerging Infectious Diseases*, 24, 242–248.
 21. Aires-de-Sousa, M. (2017). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus among animals: Current overview. *Clinical Microbiology Infectious*, 23, 373–380.
 22. Gómez, P. González-Barrio, D. Benito, D. García, J.T. Viñuela, J. Zarazaga, M. Ruiz-Fons, F. Torres, C. (2014). Detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) carrying the *mecC* gene in wild small mammals in Spain. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 69, 2061–2064.
 23. Ruiz-Ripa, L. Alcalá, L. Simón, C. Gómez, P. Mama, O.M. Rezusta, A. Zarazaga, M. Torres, C. (2019). Diversity of Staphylococcus aureus clones in wild mammals in Aragon, Spain, with detection of MRSA ST130-*mecC* in wild rabbits. *Journal Applied Microbiology*, 127, 284–291.
 24. Petersen, A. Stegger, M. Heltberg, O. Christensen, J. Zeuthen, A. Knudsen, L.K. Urth, T. Sorum, M. Schouls, L. Larsen, J. (2013). Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying the novel *mecC* gene in Denmark corroborates a zoonotic reservoir with transmission to humans. *Clinical Microbiology Infectious*, 19, 16–22.
 25. Stegger, M. Andersen, P.S. Kearns, A. Pichon, B. Holmes, M.A. Edwards, G. Laurent, F. Teale, C. Skov, R. Larsen, A.R. (2012). Rapid detection, differentiation and typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus harbouring either *mecA* or the new *mecA* homologue *mecA*(LGA251). *Clinical Microbiology Infectious*, 18, 395–400.
 26. Kinnevey, P.M. Shore, A.C. Brennan, G.I. Sullivan, D.J. Ehricht, R. Monecke, S. Coleman, D.C. (2014). Extensive genetic diversity identified among sporadic methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates recovered in Irish hospitals between 2000 and 2012. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 58, 1907–1917.
 27. Monecke, S. Jatzwauk, L. Müller, E. Nitschke, H. Pfohl, K. Slickers, P. Reissig, A. Ruppelt-Lorz, A. Ehricht, R. (2016). Diversity of SCCmec

- elements in *Staphylococcus aureus* as observed in South-Eastern Germany. *PLoS ONE*, 11, e0162654.
28. Zarfel, G. Luxner, J. Folli, B. Leitner, E. Feierl, G. Kittinger, C. Grisold, A. (2016). Increase of genetic diversity and clonal replacement of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in South-East Austria. *FEMS Microbiology Letter*, 363, 137.
 29. Deplano, A. Vandendriessche, S. Nonho, C. Denis, O. (2014). Genetic diversity among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates carrying the *mecC* gene in Belgium. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 69, 1457–1460.
 30. Kriegeskorte, A.; Ballhausen, B.; Idelevich, E.A.; Köck, R.; Friedrich, A.W.; Karch, H.; Peters, G.; Becker, K. (2012). Human MRSA isolates with novel genetic homolog, Germany. *Emerging Infectious Diseases*, 18, 1016–1018.
 31. Sabat, A.J. Koksai, M. Akkerboom, V. Monecke, S. Kriegeskorte, A. Hendrix, R. Ehricht, R. Köck, R. Becker, K. Friedrich, A.W. (2012). Detection of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains that carry a novel genetic homologue and important virulence determinants. *Journal Clinical Microbiology*, 50, 3374–3377.
 32. Schaumburg, F. Köck, R. Mellmann, A. Richter, L. Hasenberg, F. Kriegeskorte, A. Friedrich, A.W. Gatermann, S. Peters, G. von Eie, C. (2012). Population dynamics among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Germany during a 6-year period. *Journal Clinical Microbiology*, 50, 3186–3192.
 33. Cuny, C. Layer, F. Strommenger, B. Witte, W. (2011). Rare occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC130 with a novel *mecA* homologue in humans in Germany. *PLoS ONE*, 6, e24360.
 34. Cartwright, E.J.P. Paterson, G.K. Raven, K.E. Harrison, E.M. Gouliouris, T. Kearns, A. Pichon, B. Edwards, G. Skov, R.L. Larsen, A. (2013). Use of Vitek 2 antimicrobial susceptibility profile to identify *mecC* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal Clinical Microbiology*, 51, 2732–2734.
 35. Petersdorf, S. Herma, M. Rosenblatt, M. Layer, F. Henrich, B. (2015). A Novel Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* Type XI primer for detection of *mecC*-harboring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from screening specimens. *Journal Clinical Microbiology*, 53, 3938–3941.
 36. Dermota, U. Zdovc, I. Strumbelj, I. Grmek-Kosnik, I. Ribic, H. Rupnik, M. Golob, M. Zajc, U. Bes, M. Laurent, F. (2015). Detection of methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene in, human samples in Slovenia. *Epidemiology Infectious*, 143, 1105–1108.
37. García-Garrote, F. Cercenado, E. Marín, M. Bal, M. Trincado, P. Corredoira, J. Ballesteros, C. Pita, J. Alonso, P. Vindel, A. (2014). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene: Emergence in Spain and report of a fatal case of bacteraemia. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 69, 45–50.
 38. Kerschner, H. Harrison, E.M. Hartl, R. Holmes, M.A. Apfalter, P. (2014). First report of *mecC* MRSA in human samples from Austria: Molecular characteristics and clinical data. *New Microbes New Infectious*, 3, 4–9.
 39. Petersen, A. Medina, A. Rhod Larsen, A. (2015). Ability of the GENSPEED(®) MRSA test kit to detect the novel *mecA* homologue *mecC* in *Staphylococcus aureus*. *APMIS*, 123, 478–481.
 40. Paterson, G.K. Morgan, F.J.E. Harrison, E.M. Cartwright, E.J.P. Török, M.E. Zadoks, R.N. Parkhill, J. Peacock, S.J. Holmes, M.A. (2014). Prevalence and characterization of human *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in England. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 69, 907–910.
 41. Harrison, E.M. Coll, F. Toleman, M.S. Blane, B. Brown, N.B. Török, M.E. Parkhill, J. Peacock, S.J. (2017). Genomic surveillance reveals low prevalence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the East of England. *Sciences Replicate*, 7, 7406.
 42. Paterson, G.K. (2020). Low prevalence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex 398 and *mecC* MRSA among human isolates in North-West England. *Journal Applied Microbiology*, 128, 1785–1792.
 43. Ciesielczuk, H. Xenophontos, M. Lambourne, J. (2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harboring *mecC* still eludes us in East London, United Kingdom. *Journal Clinical Microbiology*, 57, e00020-19.
 44. Kriegeskorte, A. Idelevich, E.A. Schlattmann, A. Layer, F. Strommenger, B. Denis, O. Paterson, G.K. Holmes, M.A. Werner, G. Becker, K. (2017). Comparison of different phenotypic approaches to screen and detect *mecC*-harboring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal Clinical Microbiology*, 56, e00826-17.
 45. Basset, P. Prod'hom, G. Senn, L. Greub, G. Blanc, D.S. (2013). Very low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* Gene in Western Switzerland. *Journal Hospital Infectious*, 83, 257–259.
 46. Dekker, D. Wolters, M. Mertens, E. Boahen, K.G. Krumkamp, R. Eibach, D. Schwarz, N.G. Adu-Sarkodie, Y. Rohde, H. Christner, M. (2016).

- Antibiotic resistance and clonal diversity of invasive *Staphylococcus aureus* in the rural Ashanti Region, Ghana. *BMC Infectious Diseases*, 16, 720.
47. Kılıç, A. Doğan, E. Kaya, S. Baysallar, M. (2015). Investigation of the presence of *mecC* and Panton-Valentine leukocidin genes in *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical specimens during seven years period. *Microbiology Bulteni*, 49, 594–599.
 48. Vandendriessche, S. Vanderhaeghen, W. Valente Soares, F. Hallin, M. Catry, B. Hermans, K. Butaye, P. Haesebrouck, F. Struelens, M.J. Denis, O. (2013). Prevalence, risk factors and genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carried by humans and animals across livestock production sectors. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 68, 1510–1516.
 49. Laub, K. Tóthpál, A. Kardos, S. Dobay, O. (2017). Epidemiology and antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in children in Hungary. *Acta Microbiology Immunology Hungary*, 64, 51–62.
 50. Ganesan, A. Crawford, K. Mende, K. Murray, C.K. Lloyd, B. Ellis, M. Tribble, D.R. Weintrob, A.C. (2013). Evaluation for a novel methicillin resistance (*mecC*) homologue in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained from injured military personnel. *Journal Clinical Microbiology*, 51, 3073–3075.
 51. Ludden, C. Brennan, G. Morris, D. Austin, B. O’Connell, B. Cormican, M. (2015). Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from residents and the environment in a long-term care facility. *Epidemiology Infectious*, 143, 2985–2988.
 52. Paterson, G.K. Harrison, E.M. Craven, E.F. Petersen, A. Larsen, A.R. Ellington, M.J. Török, M.E. Peacock, S.J. Parkhill, J. Zadoks, R.N. (2013). Incidence and characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from nasal colonisation in participants attending a cattle veterinary conference in the UK. *PLoS ONE*, 8, e68463.
 53. Aqel, A.A. Alzoubi, H.M. Vickers, A. Pichon, B. Kearns, A.M. (2015). Molecular epidemiology of nasal isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from Jordan. *Journal Infectious Public Health*, 8, 90–97.
 54. Becker, K. Schaumburg, F. Fegeler, C. Friedrich, A.W. Köck, R. (2017). Prevalence of Multiresistant Microorganisms PMM Study. *Staphylococcus aureus* from the German general population is highly diverse. *International Journal Medicine Microbiology*, 307, 21–27.
 55. Dodémont, M. Argudín, M.A. Willekens, J. Vanderhelst, E. Pierard, D. Miendje Deyi, V.Y. Hanssens, L. Franckx, H. Schelstraete, P. Leroux-

- Roels, I. (2019). Emergence of livestock-associated MRSA isolated from cystic fibrosis patients: Result of a Belgian national survey. *Journal Cystic Fibrosis*, 18, 86–93.
56. Drougka, E. Foka, A. Koutinas, C.K. Jelastopulu, E. Giormezis, N. Farmaki, O. Sarrou, S. Anastassiou, E.D. Petinaki, E. Spiliopoulou, I. (2016). Interspecies spread of *Staphylococcus aureus* clones among companion animals and human close contacts in a veterinary teaching hospital. A cross-sectional study in Greece. *Previous Veterinary Medicine*, 126, 190–198.
57. Nijhuis, R.H. van Maarseveen, N.M. van Hannen, E.J. van Zwet, A.A. Mascini, E.M. (2014). A rapid and high-throughput screening approach for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* based on the combination of two divergent real-time PCR assays. *Journal Clinical Microbiology*, 52, 2861–2867.
58. Saeed, K. Ahmad, N. Dryden, M. Cortes, N. Marsh, P. Sitjar, A. Wyllie, S. Bourne, S. Hemming, J. Jeppesen, C. (2014). Oxacillin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (OS-MRSA), a hidden resistant mechanism among clinically significant isolates in the Wessex region/UK. *Infection*, 42, 843–847.
59. Khairalla, A.S. Wasfi, R. Ashour, H.M. (2017). Carriage frequency, phenotypic, and genotypic characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from dental health-care personnel, patients, and environment. *Scientific Repreptive*, 7, 7390.
60. Ho, C.M. Lin, C.Y. Ho, M.W. Lin, H.C. Chen, C.J. Lin, L.C. Lu, J.J. (2016). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates with SCCmec type V and spa types t437 or t1081 associated to discordant susceptibility results between oxacillin and cefoxitin, Central Taiwan. *Diagnostic Microbiological Infectious Diseases*, 86, 405–411.
61. van Duijkeren, E. Hengeveld, P. Zomer, T.P. Landman, F. Bosch, T. Haenen, A. van de Giessen, A. (2016). Transmission of MRSA between humans and animals on duck and turkey farms. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 71, 58–62.
62. Cikman, A. Aydin, M. Gulhan, B. Karakecili, F. Kurtoglu, M.G. Yuksekkaya, S. Parlak, M. Gultepe, B.S. Cicek, A.C. Bilman, F.B. (2019). Absence of the *mecC* gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from various clinical samples: The first multi-centered study in Turkey. Multicenter Study. *Journal Infectious Public Health*, 12, 528–533.
63. Gomez, P. Lozano, C. González-Barrio, D. Zarazaga, M. Ruiz-Fons, F. Torres, C. (2015). High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the *mecC* gene in a semi-extensive red deer

- (*Cervus elaphus hispanicus*) farm in Southern Spain. *Veterinary Microbiology*, 177, 326–331.
64. Szymanek-Majchrzak, K. Kosin' ski, J. Z' ak, K. Sufek, K. Młynarczyk, A. Młynarczyk, G. (2019). Prevalence of methicillin resistant and mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* strains among medical students of Medical University in Warsaw. *Przegl Epidemiology*, 73, 39–48.
 65. Rödel, J. Bohnert, J.A. Stoll, S. Wassill, L. Edel, B. Karrasch, M. Löer, B. Pfister, W. (2017). Evaluation of loop-mediated isothermal amplification for the rapid identification of bacteria and resistance determinants in positive blood cultures. *European Journal Clinical Microbiology Infectious Disease*, 36, 1033–1040.
 66. Horner, C. Utsi, L. Coole, L. Denton, M. (2017). Epidemiology and microbiological characterization of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in a single healthcare region of the UK, 2015. *Epidemiology Infectious*, 145, 386–396.
 67. Mehta, S.R. Estrada, J. Ybarra, J. Fierer, J. (2017). Comparison of the BD MAX MRSA XT to the Cepheid— Xpert®MRSA assay for the molecular detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from nasal swabs. *Diagnostic Microbiology Infectious Disease*, 87, 308–310.
 68. Venugopal, N. Mitra, S. Tewari, R. Ganaie, F. Shome, R. Rahman, H. Shome, B.R. (2019). Molecular detection and typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci isolated from cattle, animal handlers, and their environment from Karnataka, Southern Province of India. *Veterinary World*, 12, 1760–1768.
 69. Ceballos, S. Aspiroz, C. Ruiz-Ripa, I. Azcona-Gutierrez, J.M. López-Cerero, L. López-Calleja, A.I. Álvarez, L. Gomáriz, M. Fernández, M. Torres, C. (2019). Multicenter study of clinical non- β -lactam-antibiotic susceptible MRSA strains: Genetic lineages and Panton-Valentine leukocidin (PVL) production. *Enferm. Infection Microbiology Clinical*, 37, 509–513.
 70. Papadopoulos, P. Angelidis, A.S. Papadopoulos, T. Kotzamanidis, C. Zdragas, A. Papa, A. Filioussis, G. Sergelidis, D. (2019). *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in bulk tank milk, livestock and dairy-farm personnel in north-central and north-eastern Greece: Prevalence, characterization and genetic relatedness. *Food Microbiology*, 84, 103249.
 71. Rasmussen, S.L. Larsen, J. van Wijk, R.E. Jones, O.R. Bjørneboe Berg, T. Angen, O. Rhod Larsen, A. (2019). European hedgehogs (*Erinaceus europaeus*) as a natural reservoir of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying *mecC* in Denmark. *PLoS ONE*, 14, e0222031.

72. Morroni, G. Brenciani, A. Brescini, L. Fioriti, S. Simoni, S. Pocognoli, A. Mingoaia, M. Giovanetti, E Barchiesi, F. Giacometti, A. (2018). High rate of ceftobiprole resistance among clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a hospital in central Italy. *Antimicrob. Agents Chemotherapy*, 62, e01663-18.
73. Hefzy, E.M. Hassan, G.M. El Reheem, F.A. (2016). Detection of Panton-Valentine Leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage among Egyptian health care workers. *Surgical Infectious (Larchmt)*, 17, 369–375.
74. Hogan, B. Rakotozandrindrainy, R. Al-Emran, H. Dekker, D. Hahn, A. Jaeger, A. Poppert, S. Frickmann, H. Hagen, R.M. Micheel, V. (2016). Prevalence of nasal colonisation by methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthcare workers and students in Madagascar. *BMC Infectious Disease*, 16, 420.
75. Diaz, R. Ramalheira, E. Afreixo, V. Gago, B. (2016). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the new *mecC* gene—a meta-analysis. *Diagnostic Microbiology Infectious Disease*, 84, 135–140.
76. Lindgren, A.K. Gustafsson, E. Petersson, A.C. Melander, E. (2016). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with *mecC*: A description of 45 human cases in southern Sweden. *European Journal Clinical Microbiology Infectious Disease*, 35, 971–975.
77. Laurent, F. Chardon, H. Haenni, M. Bes, M. Reverdy, M.E. Madec, J.V. Lagier, E. Vandenesch, F. Tristan, A. (2012). MRSA harboring *mecA* variant gene *mecC*, France. *Emerging Infectious Disease*, 18, 1465–1467.
78. Barraud, O. Laurent, F. François, B. Bes, M. Vignon, P. Ploy, M.C. (2013). Severe human bone infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the novel *mecC* variant. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 68, 2949–2950.
79. Cano García, M.E. Monteagudo Cimiano, I. Mellado Encinas, P. Ortega Álvarez, C. (2015). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene in a patient with a wound infection. *Enferm. Infection Microbiology Clinical*, 33, 287–288.
80. Romero-Gómez, M.P. Mora-Rillo, M. Lázaro-Perona, F. Gómez-Gil, M.R. Mingorance, J. (2013). Bacteraemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene in a patient with urothelial carcinoma. *Journal Medicine Microbiology*, 62, 1914–1916.
81. Benito, D. Gómez, P. Aspiroz, C. Zarazaga, M. Lozano, C. Torres, C. (2016). Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from humans related to a livestock farm in Spain, with detection of MRSA-

- CC130 carrying *mecC* gene: A zoonotic case? *Enfermal Infectious Microbiology Clinical*, 34, 280–285.
82. Worthing, K.A. Coombs, G.W. Pang, S. Abraham, S. Saputra, S. Trott, D.J. Jordan, D. Wong, H.S. Abraham, R.J. Norris, J.M. (2016). Isolation of *mecC* MRSA in Australia. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 71, 2348–2349.
 83. Aklilu, E. Ying, C.H. (2020). First *mecC* and *mecA* positive livestock-associated Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (*mecC* MRSA/LA-MRSA) from dairy cattle in Malaysia. *Microorganisms*, 8, 147.
 84. Sakr, A. Brégeon, F. Mège, J.L. Rolain, J.M. Blin, O. (2018). *Staphylococcus aureus* nasal colonization: An update on mechanisms, epidemiology, risk factors, and subsequent infections. *Frontiers Microbiology*, 9, 2419.
 85. Brown, A.F. Leech, J.M. Rogers, T.R. McLoughlin, R.M. (2014). *Staphylococcus aureus* colonization: Modulation of host immune response and impact on human vaccine design. *Frontiers Immunology*, 4, 507.
 86. Asadollahi, P. Farahani, N.N. Mirzaii, N. Sajjad Khoramrooz, S.S. van Belkum, A. Asadollahi, K.; Dadashi, M. Darban-Sarokhalil, D. (2018). Distribution of the most prevalent *spa* types among clinical isolates of Methicillin-Resistant and -Susceptible *Staphylococcus aureus* around the World: A Review. *Frontiers Microbiology*, 9, 163.
 87. Belmekki, M. Mammeri, H. Hamdad, F. Rousseau, F. Canarelli, B. Biendo, M. (2013). Comparison of Xpert MRSA/SA Nasal and MRSA/SA ELITE MGB assays for detection of the *mecA* gene with susceptibility testing methods for determination of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates. *Journal Clinical Microbiology*, 51, 3183–3191.
 88. Stegger, M. Lindsay, J.A. Sørum, M. Gould, K.A. Skov, R. (2010). Genetic diversity in CC398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of different geographical origin. *Clinical Microbiology Infectious*, 16, 1017–1019.
 89. Eriksson, J. Espinosa-Gongora, C. Stamphøj, I. Rhod Larsen, A. Guardabassi, L. (2013). Carriage frequency, diversity and methicillin resistance of *Staphylococcus aureus* in Danish small ruminants. *Veterinary Microbiology*, 163, 110–115.
 90. Paterson, G.K. Larsen, A.R. Robb, A. Edwards, G.E. Pennycott, T.W. Foster, G. Mot, D. Hermans, K. Baert, K. Peacock, S.J. (2012). The newly described *mecA* homologue, *mecA*(LGA251), is present in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a diverse range of host species. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 67, 2809–2813.

91. Weinert, L.A. Welch, J.J. Suchard, M.A. Lemey, P. Rambaut, A. Fitzgerald, J.R. (2012). Molecular dating of human-to-bovid host jumps by *Staphylococcus aureus* reveals an association with the spread of domestication. *Biology Letter*, 8, 829–832.
92. Ruiz-Ripa, L. Gómez, P. Alonso, C.A. Camacho, M.C. de la Puente, J. Fernández-Fernández, R. Ramiro, Y. Quevedo, M.A. Blanco, J.M. Zarazaga, M. (2019). Detection of MRSA of Lineages CC130-mecC and CC398-mecA and *Staphylococcus delphini*-lnu(A) in Magpies and Cinereous Vultures in Spain. *Microbial Ecology*, 78, 409–415.
93. Ford, A. (2017). mecC-harboring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Hiding in plain sight. *Journal Clinical Microbiology*, 56, e01549-17.
94. Haenni, M. Châtre, P. Dupieux, C. Métayer, V. Maillard, K. Bes, M. Madec, J.Y. Laurent, F. (2015). mecC-positive MRSA in horses. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 70, 3401–3402.
95. Medhus, A. Slettemeås, J.S. Marstein, L. Larssen, K.W. Sunde, M. (2013). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with the novel mecC gene variant isolated from a cat suffering from chronic conjunctivitis. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 68, 968–969.
96. Haenni, M. Châtre, P. Tasse, J. Nowak, N. Bes, M. Madec, J.Y. Laurent, F. (2014). Geographical clustering of mecC-positive *Staphylococcus aureus* from bovine mastitis in France. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 69, 2292–2293.
97. Gindonis, V. Taponen, S. Myllyniemi, A.L. Pyörälä, S. Nykäsenoja, S. Salmenlinna, S. Lindholm, L. Rantala, M. (2013). Occurrence and characterization of methicillin-resistant staphylococci from bovine mastitis milk samples in Finland. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 55, 61.



BÖLÜM 48

Deneyisel Obezite Çalışmalarında Kullanılan Davranış Testleri

Gülebe Karaduman Aykın¹

1. Giriş

Obezite, yalnızca enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlikle açıklanabilecek basit bir metabolik bozukluk olmaktan ziyade, nörobiyolojik, endokrin, psikolojik ve çevresel bileşenlerin etkileşimiyle şekillenen karmaşık bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Küresel ölçekte obezite prevalansındaki dramatik artış, bu durumun yalnızca metabolik sonuçlarıyla değil, aynı zamanda merkezi sinir sistemi fonksiyonları ve davranışsal süreçler üzerindeki etkileriyle de ele alınmasını zorunlu kılmıştır (1). Son yıllarda artan deneysel ve klinik kanıtlar, obezitenin duygudurum düzenlenmesi, motivasyonel mekanizmalar ve bilişsel performans üzerinde belirgin etkiler oluşturduğunu göstermektedir (2).

Deneyisel obezite modelleri, hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması, potansiyel tedavi yaklaşımlarının test edilmesi ve metabolik bozuklukların nörodavranışsal sonuçlarının incelenmesi açısından vazgeçilmez araçlar sunmaktadır. Diyetle indüklenen obezite ve genetik modeller gibi yaklaşımlar, obezitenin çok boyutlu doğasının araştırılmasına olanak tanımaktadır. Bununla birlikte, bu modellerde gözlenen davranış değişikliklerinin doğru yorumlanabilmesi, kullanılan davranış testlerinin metodolojik özelliklerinin ve sınırlılıklarının dikkatle değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Obeziteye eşlik eden davranışsal değişiklikler geniş bir spektrumda ortaya çıkabilmektedir. Lokomotor aktivitede azalma, anksiyete-benzeri davranışlarda değişim, ödül duyarlılığında farklılaşma ve bilişsel işlevlerde bozulma deneysel çalışmalarda sık rapor edilen bulgular arasındadır. Özellikle yüksek yağlı diyet modellerinde kognitif performans ve bellek süreçlerinde gözlenen değişimler, metabolik durum ile beyin fonksiyonları arasındaki ilişkinin önemini ortaya koymaktadır (3). Benzer şekilde, obezite ve ödül devreleri arasındaki etkileşim, motivasyonel davranışların değerlendirilmesinde davranış testlerinin kritik rolünü vurgulamaktadır (4). Bu bağlamda davranış testleri, obezitenin yalnızca metabolik değil aynı zamanda nörodavranışsal bir bozukluk olarak değerlendirilmesine katkı sağlayan temel metodolojik araçlardır. Standartlaştırılmış deney prosedürleri sayesinde araştırmacılar, belirli davranış

¹ Dr., Aile Hekimliği Uzmanı, Konuralp Aile Sağlığı Merkezi , Düzce, Türkiye.
ORCID: 0009-0006-0677-5714

parametrelerini nicel olarak ölçebilmekte ve deneysel manipülasyonların etkilerini karşılaştırılabilir veriler üzerinden analiz edebilmektedir. Ancak test seçimi ve sonuçların yorumu sırasında obezite modellerine özgü faktörlerin göz önünde bulundurulması büyük önem taşımaktadır.

Bu bölümde, deneysel obezite çalışmalarında yaygın olarak kullanılan davranış testleri ele alınacak; her bir testin teorik temeli, uygulama prensipleri ve obezite bağlamındaki yorumlama durumları tartışılacaktır. Amaç, davranışsal değerlendirmelerin obezite araştırmalarındaki yerini bütüncül bir perspektifle ortaya koymak ve araştırmacılara metodolojik açıdan sağlam bir referans çerçevesi sunmaktır.

2. Obezite ve Açık Alan Testi

Açık Alan (Open Field) testi deneysel hayvan modellerinde lokomotor aktivite, keşif davranışı ve anksiyete-benzeri yanıtların değerlendirilmesinde oldukça sık olarak kullanılan davranış testlerinden biridir. Test, genellikle kare veya dairesel bir kutu benzeri üstü açık, kenarları yüksek alanda hayvanın serbest hareketinin kaydedilmesine dayanır ve toplam hareket mesafesi, hareket hızı, merkez-perifer tercihleri ile dikey aktivite (rearing) gibi parametrelerin nicel olarak analiz edilmesine aracılık eder. Temel avantajı, aynı deneysel oturumda hem motor aktivitenin hem de emosyonel davranış bileşenlerinin birlikte değerlendirilebilmesidir (5, 6)

Deneysel obezite çalışmalarında açık alan testi, özellikle fiziksel aktivite düzeyindeki değişimlerin incelenmesi açısından kritik bir araçtır. Obezite modellerinde sıklıkla bildirilen bulgulardan biri, spontan lokomotor aktivitede azalmadır. Bu durum, enerji dengesi, motivasyonel süreçler ve nörobiyolojik adaptasyonlarla ilişkilendirilmektedir. Ancak lokomotor aktivitedeki azalmanın yorumlanması dikkat gerektirir. Artmış vücut ağırlığına bağlı mekanik yük, eklem stresleri veya hareket kısıtlılığı gibi faktörler, gerçek bir nörodavranışsal değişim olmaksızın aktivite parametrelerini etkileyebilir. Dolayısıyla açık alan testi verileri değerlendirilirken motor kapasite ve fiziksel kısıtlılıklar, değişkenler olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Açık alan testi aynı zamanda anksiyete-benzeri davranışların değerlendirilmesinde de yaygın biçimde kullanılmaktadır. Test arenasının merkez bölgesi, kemirgenler için doğal olarak daha aversif (kaçınılması gereken bölge) kabul edilirken, perifer bölgeler görece güvenli olarak algılanır. Bu nedenle merkezde geçirilen sürenin azalması genellikle artmış anksiyete-benzeri davranışla ilişkilendirilir (5). Obezite modellerinde emosyonel davranış değişiklikleri sıklıkla rapor edilmekte olup, özellikle yüksek yağlı diyet uygulamalarının anksiyete ve depresyon-benzeri fenotiplerle ilişkili olduğu

gösterilmiştir (4). Bununla birlikte, merkez–perifer davranışlarının yalnızca emosyonel durumla değil, azalmış lokomotor aktivite ile de ilişkili olabileceği unutulmamalıdır.

Metabolik bozuklukların merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri, açık alan testi bulgularının nörobiyolojik bağlamda yorumlanmasını gerekli kılmaktadır. Obezite ile ilişkili inflamasyon, leptin ve insülin sinyalizasyonundaki ve ödül devrelerindeki değişiklikler, hem motor hem emosyonel davranışları etkileyebilir (3). Bu nedenle açık alan testi, obezite çalışmalarında yalnızca aktivite ölçümü olarak değil, daha geniş nörodavranışsal fenotipin bir bileşeni olarak değerlendirilmelidir.

3. Obezite ve Yükseltilmiş Artı Labirent testi

Yükseltilmiş artı labirent testi (Elevated Plus Maze), rodentlerde anksiyete-benzeri davranışların değerlendirilmesinde kullanılır. Test düzeneği, zeminden yükseltilmiş artı şeklinde bir platformdan oluşur ve iki açık kol ile iki kapalı kol içerir. Test, deneklerin doğal olarak açık ve korunmasız alanlardan kaçınma eğilimi ile keşif davranışı arasındaki farkı belirlemeye dayanır. Açık kollarda geçirilen süre ve açık kol giriş sayısı genellikle düşük anksiyete düzeyi ile ilişkilendirilirken, kapalı kollara yönelim artmış anksiyete-benzeri davranış olarak yorumlanır (7).

Obezite bağlamında artı labirent testi, metabolik bozuklukların emosyonel davranışlar üzerindeki etkilerini incelemek açısından önemli bir araçtır. Bu davranışsal değişikliklerin altında yatan mekanizmalar çok boyutludur. Obezite ile ilişkili sistemik inflamasyonun merkezi sinir sistemine yansımaları olan nöroinflamasyon, limbik sistem ve özellikle amigdala fonksiyonlarını etkileyebilir. Ek olarak, obezite ile ilişkili motivasyonel ve enerji metabolizması değişiklikleri de test performansını değiştirir. Obez hayvanlar genellikle düşük spontan aktivite ve artmış enerji koruma eğilimi sergiler. Bu durum, özellikle keşif temelli davranış testlerinde performansın emosyonel faktörlerden bağımsız olarak modifiye edilmesine neden olur. Bu nedenle modern çalışmalar, davranışsal sonuçları yorumlarken diğer testlerden elde edilen motor kapasite, kas fonksiyonu ve enerji harcaması gibi parametreleri tamamlayıcı değişkenler olarak ele almaktadır.

Yükseltilmiş artı labirent testinin obezite araştırmalarındaki önemli katkılarından biri, metabolik bozukluklar ile emosyonel regülasyon arasındaki çift yönlü ilişkinin incelenmesine olanak tanınmasıdır. Anksiyete ve stres yanıtı, hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aks aktivitesi aracılığıyla beslenme davranışını doğrudan etkileyebilir. Bu bağlamda EPM, yalnızca emosyonel

fenotipi değil, aynı zamanda obezite patofizyolojisinin davranışsal bileşenlerini anlamada da rol oynar.

4. Obezite ve Koşu Bandı Testi

Koşu bandı (treadmill) testi, deneysel hayvan modellerinde egzersiz kapasitesi, dayanıklılık performansı, yorgunluk toleransı ve fiziksel uygunluğun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan standart bir yöntemdir. Test, kontrollü hız, eğim ve süre parametreleri aracılığıyla hayvanın fiziksel performansının nicel olarak ölçülmesine olanak tanır. Özellikle metabolik hastalık modellerinde organizmanın enerji kullanımı, kardiyovasküler ve respiratuvar aktivite ile kas fonksiyonları üzerindeki etkilerin incelenmesinde kritik bir araçtır (8).

Deneysel obezite çalışmalarında koşu bandı testi, obeziteye eşlik eden fiziksel performans değişikliklerinin objektif biçimde değerlendirilmesi açısından önemli avantajlar sunar. Obezite, yalnızca yağ kütleindeki artışla sınırlı olmayan; kas metabolizması, mitokondriyal fonksiyon, kardiyovasküler yanıtlar ve motivasyonel süreçleri etkileyen sistemik bir bozukluktur. Bu nedenle egzersiz kapasitesindeki değişiklikler, obezitenin fonksiyonel sonuçlarının anlaşılmasında önemli bir fenotipik belirteç olarak kabul edilmektedir. Koşu bandı testinin en önemli metodolojik üstünlüklerinden biri, egzersiz yükünün standartlaştırılabilmesidir. Open field gibi spontan aktivite ölçümlerinden farklı olarak treadmill testinde hız ve süre araştırmacı tarafından belirlenir. Böylece hayvanlar arası karşılaştırmalar daha kontrollü koşullarda yapılabilir. Test protokolleri genellikle sabit hız, artan hız (incremental), sabit yük veya tükenme noktasına kadar egzersiz gibi farklı paradigmlar şeklinde uygulanmaktadır (8).

Obezite modellerinde sıklıkla bildirilen bulgulardan biri, egzersiz kapasitesinde azalmadır. Yüksek yağlı diyetle indüklenen obezite modellerinde, maksimal koşu süresi, tükenmeye kadar geçen zaman ve toplam mesafe gibi performans parametrelerinde belirgin düşüşler gözlenmiştir. Bu azalma, artmış vücut ağırlığına bağlı mekanik yükün yanı sıra, kas metabolizmasındaki değişiklikler, insülin direnci ve mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkilendirilmektedir (9). Egzersiz intoleransının altında yatan mekanizmalar çok boyutludur. Obezite ile ilişkili lipid birikimi, özellikle iskelet kasında oksidatif kapasitenin azalmasına ve enerji üretim verimliliğinin düşmesine yol açabilir. Deneysel çalışmalar, yüksek yağlı diyetin mitokondriyal fonksiyonları bozabileceğini ve egzersiz performansını sınırlayabileceğini göstermektedir (9). Bu durum, treadmill testinde gözlenen performans azalmasının yalnızca davranışsal değil, aynı zamanda biyokimyasal ve hücresel temellere sahip olduğunu düşündürmektedir.

Bununla birlikte, treadmill testinin obezite bağlamındaki yorumlanması bazı metodolojik zorluklar içermektedir. Artmış vücut ağırlığı, koşu sırasında ek mekanik yük oluşturarak performansı doğrudan etkileyebilir. Dolayısıyla egzersiz kapasitesindeki azalma, gerçek bir fizyolojik bozulma ile fiziksel yük etkisinin kombinasyonu olabilir. Bu nedenle performans verileri değerlendirilirken vücut ağırlığı, kas kuvveti ve motor koordinasyon gibi destekleyici ölçümlerin dikkate alınması önerilmektedir. Koşu bandı testinde motivasyonel faktörler de önemli rol oynar. Test genellikle hafif zorlama uyarınları (örneğin hava üfleme veya düşük voltajlı şok gridleri) ile sürdürülür. Obezite modellerinde motivasyonel süreçlerde gözlenen değişiklikler, egzersiz performansını etkileyebilir. Bu bağlamda egzersiz intoleransı ile motivasyonel azalma arasındaki ayrım her zaman net değildir. Bu problem, treadmill testinin davranışsal yorumunda dikkatli olunmasını gerektirir.

Deneysel obezite çalışmalarında treadmill testinin en önemli kullanım amacı egzersiz müdahalelerinin değerlendirilmesidir. Egzersiz eğitimi, obezite modellerinde insülin duyarlılığını artıran, mitokondriyal fonksiyonları iyileştiren ve inflamasyonu azaltan güçlü bir müdahale olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda treadmill performansındaki değişiklikler, egzersizin terapötik etkilerinin fonksiyonel bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

5. Obezite ve Zorlu Yüzme Testi

Zorlu yüzme testi (Forced Swim Test), deneysel hayvan modellerinde başlangıçta antidepresan duyarlılığı ve depresyon-benzeri davranışların değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş olmakla birlikte, günümüzde stres yanıtı, başa çıkma stratejileri ve fiziksel dayanıklılıkla ilişkili davranışların incelenmesinde de yaygın biçimde kullanılmaktadır (10).

Test, deneğin kaçışın mümkün olmadığı bir su ortamına yerleştirilmesi ve aktif (yüzme, tırmanma) ile pasif (immobilite) davranışlarının nicel olarak analiz edilmesine dayanır. Zorlu yüzme testi'nin geleneksel yorumu immobilite süresini depresyon-benzeri davranış veya davranışsal umutsuzluk göstergesi olarak ele alsa da, modern yaklaşımlar bu davranışı daha geniş bir fizyolojik ve adaptif çerçevede değerlendirmektedir. İmmobilite, enerji koruma stratejisi, stres altında metabolik adaptasyon veya motor yorgunlukla ilişkili bir yanıt olarak da yorumlanabilmektedir (11). Bu kavramsal genişleme, özellikle obezite gibi enerji metabolizmasının temel belirleyici olduğu modellerde testin önemini artırmaktadır.

Deneysel obezite çalışmalarında zorlu yüzme testi, yalnızca emosyonel davranışların değil, aynı zamanda fiziksel performans ve dayanıklılıkla ilişkili parametrelerin değerlendirilmesinde de anlam kazanmaktadır. Yüzme,

kemirgenler için yüksek enerji maliyetine sahip bir aktivitedir ve kas dayanıklılığı/enerji kullanım verimliliği ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle obezite modellerinde gözlenen davranış değişiklikleri, metabolik ve fiziksel bileşenlerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Obezite ile ilişkili artmış vücut ağırlığı, yüzme davranışını mekanik ve fizyolojik olarak etkileyebilir. Artmış yağ kütlesi yüzdürme üzerinde değişiklik oluştururken, kas metabolizması ve oksidatif kapasitedeki bozulmalar dayanıklılığı sınırlayabilir. Deneysel veriler, yüksek yağlı diyetin iskelet kasında mitokondriyal fonksiyonları ve enerji metabolizmasını etkileyebileceğini göstermektedir (3). Bu tür metabolik adaptasyonlar, zorlu yüzme testi sırasında gözlenen aktif/pasif davranış dengesini doğrudan modifiye edebilir.

6. Obezite ve Rotarod

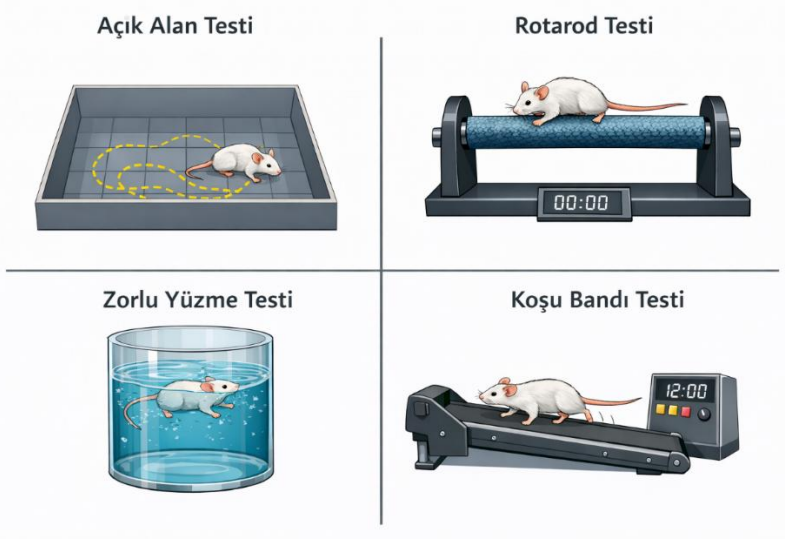
Rotarod testi, deneysel modellerde motor koordinasyon, denge, motor öğrenme ve kas dayanıklılığının değerlendirilmesi için kullanılan temel davranış düzeneklerinden biridir. Test, dönen bir silindir üzerinde hayvanın dengede kalma süresinin ölçülmesine dayanır ve hastalık modellerinde motor performansın hassas biçimde analiz edilmesine katkıda bulunur. İlk olarak Jones ve Roberts tarafından tanımlanan bu yöntem, günümüzde davranış bilimi ve metabolik hastalık araştırmalarında standart bir değerlendirme aracı haline gelmiştir (12). Rotarod testinin temel avantajı, motor fonksiyonların nicel ve tekrarlanabilir biçimde ölçülmesini sağlamasıdır. Test sırasında ölçülen başlıca parametreler; düşmeye kadar geçen süre (latency to fall), maksimal tolerans süresi ve motor öğrenme performansıdır. Sabit hızda veya artan hız protokollerinde uygulanabilen rotarod, hem akut motor performansı hem de tekrarlayan denemeler aracılığıyla motor öğrenme süreçlerini değerlendirmeye imkân tanır (13).

Deneysel obezite modellerinde rotarod testi, obeziteye eşlik eden motor performans değişikliklerinin incelenmesinde ön plana çıkmaktadır. Rotarod performansını etkileyebilecek en temel faktörlerden biri artmış vücut ağırlığıdır. Rotarod testi denge ve koordinasyon gerektiren bir görev olduğundan, artmış mekanik yük motor stabiliteyi doğrudan ilgilendirir. Artmış kütle, özellikle hızlanan rotasyon protokollerinde postüral kontrolü zorlaştırarak düşme süresini kısaltabilir. Bununla birlikte obezitenin motor performans üzerindeki etkileri yalnızca mekanik yük ile açıklanamaz. Deneysel çalışmalar, obezite ile ilişkili metabolik değişikliklerin iskelet kası fonksiyonlarını, enerji metabolizmasını ve kas dayanıklılığını etkileyebileceğini göstermektedir. Bu tür fizyolojik adaptasyonlar, rotarod testinde ölçülen motor dayanıklılığı ve performans parametrelerini doğrudan modifiye edebilir.

Rotarod testi aynı zamanda merkezi sinir sistemi fonksiyonlarıyla da yakından ilişkilidir. Motor koordinasyon ve denge, serebellar devreler, bazal ganglionlar ve motor korteks arasındaki karmaşık etkileşimlere dayanır. Obezite ile ilişkili nöroinflamasyon, insülin ve leptin sinyalizasyonundaki değişiklikler, bu devrelerin fonksiyonel bütünlüğünü etkileyebilir. Dolayısıyla rotarod performansındaki değişiklikler, yalnızca periferik motor sistemin değil, merkezi nörolojik adaptasyonların da bir yansıması olabilir. Obezite modellerinde rotarod testinin metodolojik yorumunda dikkat edilmesi gereken önemli noktalardan biri motivasyonel faktörlerdir. Test, hayvanın aktif olarak dengede kalmasını gerektiren bir görev olduğundan, performans yalnızca motor kapasiteyi değil, aynı zamanda davranışsal katılımı da içerir. Obezite ile ilişkili motivasyonel değişiklikler veya azalmış fiziksel aktivite eğilimi, performans sonuçlarını etkileyebilir. Bu nedenle rotarod verileri değerlendirilirken open field aktivitesi veya egzersiz kapasitesi gibi tamamlayıcı ölçümlerin birlikte kullanılması önerilmektedir.

Rotarod testinin obezite çalışmalarındaki bir diğer önemli kullanım alanı, müdahale stratejilerinin değerlendirilmesidir. Egzersiz, farmakolojik tedaviler veya diyet manipülasyonlarının motor performans üzerindeki etkileri bu test aracılığıyla objektif biçimde analiz edilebilir. Özellikle egzersiz müdahalelerinin kas fonksiyonu, nöromüsküler koordinasyon ve genel fiziksel uygunluk üzerindeki etkileri rotarod performansı ile ilişkilendirilebilmektedir. Ancak testin bazı sınırlılıkları da göz ardı edilmemelidir. Artmış vücut ağırlığı, test sırasında erken düşmelere yol açarak gerçek motor bozulmayı maskeleyebilir veya abartabilir. Ayrıca obeziteye eşlik eden eklem stresleri ve kas yorgunluğu, performansı doğrudan etkileyebilir. Bu nedenle sonuçların yorumlanmasında vücut ağırlığı normalizasyonu, kas kuvveti ölçümleri ve alternatif motor testlerin kullanılması sonuçların güvenilirliğini artırır.

Figür 1: Obezite çalışmalarında yaygın kullanılan davranış testleri



7. Obezite ve Beslenme Davranışına Yönelik Davranış Testleri

Beslenme davranışı, obezitenin temel fenotipik bileşenlerinden biri olup enerji alımı, gıda tercihi, hedonik yeme ve motivasyonel süreçlerin bütüncül bir çıktısı olarak değerlendirilmektedir. Deneysel obezite modellerinde yalnızca vücut ağırlığı veya metabolik parametrelerin ölçülmesi, beslenme davranışının altında yatan nörobiyolojik mekanizmaların anlaşılması açısından yeterli değildir. Bu nedenle modern araştırmalarda, gıda alımını ve yeme davranışını nicel olarak değerlendiren davranış testleri kritik metodolojik araçlar haline gelmiştir (14).

Beslenme davranışına yönelik testlerin en temel bileşeni, gıda alımının doğrudan ölçümüdür. Deneysel çalışmalarda günlük veya kısa süreli (örneğin 1–4 saatlik) gıda tüketimi ölçümleri, enerji alımındaki değişikliklerin değerlendirilmesinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu ölçümler genellikle home-cage ortamında gerçekleştirilir ve hem toplam kalori alımı hem de makro besin kompozisyonu analiz edilebilir. Diyetle indüklenen obezite modellerinde sıklıkla gözlenen hiperfaji, enerji dengesi bozulmasının temel belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (15). Beslenme davranışının yalnızca miktar değil, gıda tercihi boyutu da obezite araştırmalarında önemli yer tutmaktadır. İki seçeneikli diyet tercih testleri (örneğin yüksek yağlı vs. standart diyet), hayvanın hedonik ve metabolik sürücüler arasındaki dengeyi nasıl kurduğunu incelemeye olanak tanır. Bu testler, ödül devreleri mekanizmalarının incelenmesinde yaygın biçimde kullanılmaktadır (16). Obezite modellerinde yüksek enerji yoğunluklu gıdalara artmış yönelim, hedonik yeme davranışının nörobiyolojik temellerine işaret etmektedir.

Beslenme davranışının motivasyonel bileşenlerinin değerlendirilmesinde operant şartlanma (conditioning) paradigmaları önemli bir yer tutar. Bu yaklaşımlarda hayvan, belirli bir davranış (örneğin butona basma) karşılığında gıda ödülü elde eder. Progresif oran protokolleri gibi yöntemler, gıda için harcanan çabanın ölçülmesine olanak tanıyarak motivasyonel değer ve ödül duyarlılığı hakkında bilgi sağlar (17). Deneysel obezite modellerinde bu testler, gıda ödülüne yönelik motivasyonel değişikliklerin incelenmesinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. Beslenme davranışının patolojik boyutlarını incelemek amacıyla geliştirilen aşırı yeme (binge-like eating) modelleri de obezite araştırmalarında giderek artan ilgi görmektedir. Bu prosedürler genellikle sınırlı süreli gıda erişimi yoluyla aşırı tüketim davranışını indükler. Binge davranışı stres yanıtı ve dürtüsellik mekanizmalarıyla ilişkilendirilmektedir (18). Obezite modellerinde, özellikle kompulsif yeme ve ödül disfonksiyonu çalışmalarında önemli translasyonel değer taşımaktadır.

Teknolojik gelişmelerle birlikte otomatik beslenme izleme sistemleri ve metabolik kafesler, beslenme davranışının yüksek çözünürlükte analizine olanak sağlamıştır. Bu sistemler, mikro yapıda öğün analizi, yeme hızı ve sirkadiyen beslenme paternleri gibi parametrelerin değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Özellikle obezite modellerinde bozulan sirkadiyen ritimler ve gece/gündüz tüketim değişiklikleri, metabolik regülasyon ile davranış arasındaki karmaşık ilişkiyi ortaya koyabilir (19). Beslenme davranışı testlerinin yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan biri, metabolik ve davranışsal faktörlerin ayrıştırılmasıdır. Artmış gıda alımı gerçek bir hiperfaji göstergesi olabileceği gibi, enerji yoğunluğu farklılıkları veya besin kompozisyonu değişikliklerinden de kaynaklanabilir. Benzer şekilde azalmış tüketim, iştah kaybı yerine metabolik adaptasyonların sonucu olabilir. Bu nedenle davranış testlerinin metabolik ölçümlerle birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (14).

8. Obezite, Kognitif Fonksiyon ve Öğrenme

Obezite, uzun yıllar boyunca öncelikli olarak metabolik ve kardiyovasküler sonuçlarıyla ele alınmıştır ancak son yıllarda artan deneysel ve klinik bulgular bu durumun merkezi sinir sistemi fonksiyonları üzerinde belirgin etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Özellikle öğrenme, bellek ve yürütücü işlevler gibi bilişsel süreçlerde gözlenen değişiklikler, obezitenin nörobiyolojik boyutunun giderek daha fazla araştırılmasına yol açmaktadır. Deneysel obezite modellerinde kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi, metabolik bozukluklar ile beyin işlevleri arasındaki ilişkinin anlaşılmasında kritik bir rol oynamaktadır.

Kognitif değerlendirmelerde en yaygın kullanılan davranış testlerinden biri Morris Su Tankı (Water Maze) testidir. Mekânsal öğrenme ve hipokampal

bağımlı bellek süreçlerinin incelenmesinde altın standart kabul edilen bu test, hayvanın su tankından kaçmak için hazırlanmış platformun yerini öğrenme kapasitesini ölçmeye dayanır. Diyetle indüklenen obezite modellerinde yapılan çalışmalar, yüksek yağlı diyet uygulamalarının mekânsal öğrenme performansını bozabileceğini ve öğrenme eğrilerinde belirgin gecikmelere yol açabileceğini göstermektedir (20). Bu bulgular, obezite ile hipokampal fonksiyon arasındaki ilişkinin güçlü bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Hipokampus, enerji metabolizması ile kognitif süreçler arasındaki etkileşimde merkezi bir rol oynayan kritik bir beyin bölgesidir. Deneysel veriler, yüksek yağlı diyet ve obezite durumlarının hipokampal sinaptik plastisite, nörogenez ve uzun süreli potansiyasyon (LTP) mekanizmalarını olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermektedir (20, 21). Özellikle sinaptik plastisite bozulmaları, öğrenme ve bellek performansındaki düşüşlerle doğrudan ilişkilendirilmektedir.

8 kollu ışınal labirent (Radyal arm maze, RAM) testi, özellikle çalışma belleği ve referans belleğinin birlikte değerlendirilmesine olanak tanıyan klasik bir mekânsal öğrenme testidir. 8 tane kolu bulunan bu testte deneğin önce serbestçe gezinmesine izin verilir. Daha sonra aç bırakılan hayvan belirli bir süre sonra tekrar test düzeneğine konar ve belirli bir kolda bulunan yemi yemesine izin verilir. Açlık hali devam ettirilen denek, belirli bir süre sonra tekrar teste konulduğunda daha önce yem yediği kolu hızlıca bulması beklenir (22). Deneysel obezite ve yüksek yağlı diyet modellerinde yapılan çalışmalar, RAM performansında artmış çalışma belleği hataları ve öğrenme gecikmeleri bildirmiştir; bu durum obezitenin hipokampal ağlar ve yürütücü işlevler üzerindeki etkileriyle ilişkilendirilmektedir (23). RAM'in önemli avantajlarından biri, yüzme gibi fiziksel stres içeren testlere kıyasla daha düşük fiziksel stres oluşturmaktır. Bununla birlikte, performansın motivasyonel durum ve lokomotor aktivite ile modüle edilebilmesi nedeniyle, sonuçların motor fonksiyon ve anksiyete ölçümleriyle birlikte yorumlanması önemlidir.

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde yaygın kullanılan bir diğer test Yeni obje tanıma testi (novel object recognition) testidir. Bu test, tanıma belleğini ve kortiko-hipokampal ağların fonksiyonel bütünlüğünü incelemeye olanak tanır. Obezite modellerinde test performansında gözlenen bozulmalar, özellikle kısa süreli bellek ve dikkat süreçlerindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (24). Bu testin önemli avantajlarından biri, motor performans bağımlılığının görece düşük olmasıdır ki bu durum, obezite modellerinde sıklıkla karşılaşılan fiziksel kısıtlılıkların kognitif ölçümler üzerindeki etkisini azaltır. Y-Maze ve T-Maze gibi spontan alternasyon testleri de çalışma belleği ve yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu testler, hayvanın yeni çevresel uyaranlara yönelim kapasitesini ve kısa süreli bellek süreçlerini yansıtır.

Obezite ile kognitif bozulma arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar çok boyutludur. İnsülin direnci, bu bağlamda en sık tartışılan faktörlerden biridir. İnsülin yalnızca periferik glukoz metabolizmasında değil, aynı zamanda sinaptik plastisite, nörotransmitter regülasyonu ve bellek süreçlerinde de kritik rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalar, merkezi insülin sinyalizasyonundaki bozulmaların hipokampal fonksiyonları olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir (25). Obezite ile ilişkili insülin direnci, bu nedenle kognitif performans değişikliklerinin önemli biyolojik belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bir diğer önemli mekanizma nöroinflamasyondur. Obezite ile ilişkili kronik düşük dereceli inflamasyon, yalnızca periferik dokularla sınırlı kalmayıp merkezi sinir sistemini de etkileyebilmektedir. Mikroglial aktivasyon, sitokin artışı ve oksidatif stres gibi süreçler, sinaptik fonksiyonları ve plastisite mekanizmalarını bozarak öğrenme ve bellek performansını etkileyebilir (26). Bu bağlamda kognitif testlerde gözlenen performans değişiklikleri, metabolik ve inflamatuvar süreçlerin birleşik etkisinin bir yansıması olarak değerlendirilmektedir.

Obezite modellerinde kognitif değerlendirmelerin yorumlanmasında metodolojik dikkat gerektiren bazı noktalar bulunmaktadır. Motor performans bozuklukları, azalmış motivasyon ve artmış stres yanıtı gibi faktörler öğrenme testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Örneğin Morris su tankı gibi fiziksel performans gerektiren testlerde yüzme kapasitesi ve dayanıklılık, öğrenme performansını dolaylı olarak etkiler. Kognitif test sonuçlarının motor fonksiyon ölçümleriyle birlikte değerlendirilmesi önemlidir (24).

9. Obezite Çalışmalarında Kullanılan Davranış Testlerinde Güncel Yaklaşımlar

Deneysel obezite çalışmalarında geleneksel davranış testleri — open field, rotarod veya yüzme gibi — uzun yıllardır temel değerlendirmeler için kullanılsa da son dönemde bu yaklaşımlarda yüksek çözünürlük, otomasyon, ev ortamında sürekli izleme ve yapay zekâ destekli analizler gibi önemli metodolojik gelişmeler ortaya çıkmaktadır. Bu yenilikler hem hayvan refahını artırmakta hem de davranışsal verilerin geçerliliği ve tekrarlanabilirliğini güçlendirmektedir.

IntelliCage gibi yaşam kafesi monitörizasyon platformları, deneklerin sosyal gruplar içinde kendi ev ortamlarında otomatik operant görevleri, öğrenme ve ödül ilişkilendirme testlerini gerçekleştirmesine olanak tanır; bu sayede klasik testlerdeki stres ve insan müdahalesi azaltılırken veri standardizasyonu da artar (27). Bu sistemler RFID çipler aracılığıyla bireysel hayvan davranışını kesintisiz ve uzun süreli izleyebilir, ödül/ceza prosedürlerini ev kafesine entegre ederek motivasyonel ve öğrenme süreçlerini doğal davranış bağlamında ölçebilirler. Benzer şekilde yeni geliştirilen HABITS (Home-cage Assisted Behavioral

Innovation and Testing System) gibi otomatize platformlar, farelerin karar verme, dikkat ve çalışma belleği gibi kognitif görevleri kendi ortamlarında, deneyimli operatöre ihtiyaç olmadan öğrenmesini sağlayarak davranış testlerinin verilerini iyileştirmektedir (28). Bu tür otomasyonlar, geleneksel laboratuvar testlerine kıyasla daha düşük stres, daha yüksek verim ve istikrarlı veri çıkışı sağlar.

Beslenme davranışının değerlendirilmesinde de teknolojik ilerlemeler belirgindir. Klasik olarak gıda alımı tartılarak veya kısa süreli oturumlarla ölçülürken, son yıllarda geliştirilen FED3 gibi açık-kaynak otomatik cihazlar hayvanların ev kafesinde 24 saat boyunca yiyecek alma ve şartlı davranışlarını eşzamanlı ölçebilmektedir. Bu araçlar yalnızca toplam tüketimi değil, ödül için yapılan çabayla ilişkili davranış ölçümlerini de kaydederek yüksek çözünürlüklü beslenme profilleri oluşturur ve deneysel etki analizini zenginleştirir (29). Böylece beslenme motivasyonunu, öğün paterni ve ödül arama davranışlarını daha hassas biçimde ayırt edebilmek mümkün olmaktadır.

Kognitif davranış testleri bağlamında da dokunmatik ekran tabanlı uygulamalar ve makine öğrenimi destekli analizler öne çıkmaktadır. Dokunmatik sistemler, hayvanların klasik maze testlerine göre daha karmaşık öğrenme ve bilişsel esneklik görevlerini minimal stresle gerçekleştirmesine olanak tanır; aynı zamanda veriler daha kolay standartlaştırılabilir ve çoklu görev parametreleri çıkarılabilir. Bu yaklaşımlar, eğitim süresini kısaltıp öğrenme süreçleri ile obezite fenotipi arasındaki daha duyarlı ilişkileri ortaya koymaktadır (30).

Bu metodolojik gelişmeler, davranış testlerinin sadece kısa süreli oturumlara dayalı pencere davranışlarını değil, daha doğal, uzun vadeli, bireysel ve sosyal bağlamlarda gerçekleşen davranış örüntülerini yakalayabilmesini sağlayabilir. Ayrıca otomasyon ve makine öğrenimi sayesinde, insan müdahalesi ve subjektif yorumun azalmasıyla davranış fenotiplemesinde tekrar edilebilirlik ve analiz kapasitesi artmaktadır. Bu trendler, obezite ve ilişkili nörodavranışsal süreçlerin daha bütüncül, hassas ve translasyonel açıdan güçlü bir şekilde incelenmesine olanak tanımaktadır.

Tablo 1: Güncel metodolojik yaklaşımlar

Yaklaşım Sistem	Klasik Metodoloji	Güncel Metodolojik Yenilik	Temel Avantajlar	Potansiyel Sınırlılıklar
Genel Davranış İzleme	Open Field, kısa süreli test oturumları	Ev kafesi tabanlı sürekli izleme sistemleri	Daha doğal davranış profili, sirkadiyen analiz	Büyük veri yönetimi gereksinimi
Beslenme Davranışı	Gıda tüketiminin manuel ölçümü	Otomatik ev kafesi beslenme sistemleri (örn. FED3)	Yüksek zaman çözünürlüğü, öğün paterni analizi	Cihaz habituasyonu gerekebilir
Öğrenme & Kognisyon	Morris Water Maze, klasik maze testleri	Dokunmatik ekran (touchscreen)	Stres azalması, parametrik veri üretimi	Eğitim süresi / öğrenme eğrisi
Motor Koordinasyon	Rotarod, wire hang	Otomatik performans ve hareket analizi	Objektif ölçüm, operatör etkisinin azalması	Vücut ağırlığı etkisi devam eder
Motivasyonel Testler	Operant conditioning (manuel protokoller)	Ev kafesi operant sistemleri (örn. IntelliCage)	Stres minimalizasyonu, yüksek veri çıkışı	Kurulum maliyeti
Anksiyete Emosyonel Davranış	Elevated Plus Maze	Yapay zeka destekli davranış sınıflandırma	Mikro-davranış analizi, subjektivite azalması	Algoritma validasyonu gerekir
Sosyal Davranış	Sosyal etkileşim testleri	Grup içi ev kafesi izleme sistemleri	Sosyal hiyerarşi ve doğal etkileşim ölçümü	Karmaşık veri yorumlama
Veri Analizi	Manuel skorlamalar	Makine öğrenimi / Yapay zeka bazlı analizler	Hassas fenotip ayrımı, tekrar edilebilirlik	Hesaplama altyapısı gerektirir

KAYNAKLAR

1. Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E. C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S. F., Abraham, J. P., Abu-Rmeileh, N. M., Achoki, T., AlBuhairan, F. S., Alemu, Z. A., Alfonso, R., Ali, M. K., Ali, R., Guzman, N. A., Ammar, W., ... Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*, *384*(9945), 766–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
2. Morton, G. J., Meek, T. H., & Schwartz, M. W. (2014). Neurobiology of food intake in health and disease. *Nature reviews. Neuroscience*, *15*(6), 367–378. <https://doi.org/10.1038/nrn3745>
3. Kanoski, S. E., & Davidson, T. L. (2011). Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiology & behavior*, *103*(1), 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.12.003>
4. Sharma, S., & Fulton, S. (2013). Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry. *International journal of obesity (2005)*, *37*(3), 382–389. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.48>
5. Prut, L., & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European journal of pharmacology*, *463*(1-3), 3–33. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01272-x](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01272-x)
6. Aykin, U., Demirtas, C., Uzun, S. K., & Yildirim, M. (2025). Probiotics Co-administered with LCM Enhance Antiepileptic Efficacy in the Experimental Post-traumatic Epilepsy Model. *Neurochemical research*, *50*(5), 290. <https://doi.org/10.1007/s11064-025-04541-5>
7. Walf, A. A., & Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature protocols*, *2*(2), 322–328. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>
8. Schefer, V., & Talan, M. I. (1996). Oxygen consumption in adult and AGED C57BL/6J mice during acute treadmill exercise of different intensity. *Experimental gerontology*, *31*(3), 387–392. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(95\)02032-2](https://doi.org/10.1016/0531-5565(95)02032-2)
9. Lessard SJ, Rivas DA, Chen ZP, van Denderen BJ, Watt MJ, Koch LG, Britton SL, Kemp BE, Hawley JA. Impaired skeletal muscle beta-adrenergic activation and lipolysis are associated with whole-body insulin resistance in rats bred for low intrinsic exercise capacity. *Endocrinology*.

2009 Nov;150(11):4883-91. doi: 10.1210/en.2009-0158. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19819977; PMCID: PMC2775978.

10. Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730–732. <https://doi.org/10.1038/266730a0>
11. Molendijk, M. L., & de Kloet, E. R. (2015). Immobility in the forced swim test is adaptive and does not reflect depression. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 389–391. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.08.028>
12. Jones, B. J., & Roberts, D. J. (1968). The quantitative measurement of motor inco-ordination in naive mice using an accelerating rotarod. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 20(4), 302–304. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1968.tb09743.x>
13. Brooks, S. P., & Dunnett, S. B. (2009). Tests to assess motor phenotype in mice: a user's guide. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(7), 519–529. <https://doi.org/10.1038/nrn2652>
14. Berthoud H. R. (2011). Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss?. *Current opinion in neurobiology*, 21(6), 888–896. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.004>
15. Tschöp, M. H., Speakman, J. R., Arch, J. R., Auwerx, J., Brüning, J. C., Chan, L., Eckel, R. H., Farese, R. V., Jr, Galgani, J. E., Hambly, C., Herman, M. A., Horvath, T. L., Kahn, B. B., Kozma, S. C., Maratos-Flier, E., Müller, T. D., Münzberg, H., Pfluger, P. T., Plum, L., Reitman, M. L., ... Ravussin, E. (2011). A guide to analysis of mouse energy metabolism. *Nature methods*, 9(1), 57–63. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1806>
16. Sclafani, A., & Ackroff, K. (2012). Role of gut nutrient sensing in stimulating appetite and conditioning food preferences. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 302(10), R1119–R1133. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00038.2012>
17. Richardson, N. R., & Roberts, D. C. (1996). Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *Journal of neuroscience methods*, 66(1), 1–11. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(95\)00153-0](https://doi.org/10.1016/0165-0270(95)00153-0)
18. Corwin, R. L., & Babbs, R. K. (2012). Rodent models of binge eating: are they models of addiction?. *ILAR journal*, 53(1), 23–34. <https://doi.org/10.1093/ilar.53.1.23>
19. Kohsaka, A., Laposky, A. D., Ramsey, K. M., Estrada, C., Joshu, C., Kobayashi, Y., Turek, F. W., & Bass, J. (2007). High-fat diet disrupts

- behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell metabolism*, 6(5), 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.09.006>
20. Stranahan, A. M., Norman, E. D., Lee, K., Cutler, R. G., Telljohann, R. S., Egan, J. M., & Mattson, M. P. (2008). Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus*, 18(11), 1085–1088. <https://doi.org/10.1002/hipo.20470>
 21. Molteni, R., Barnard, R. J., Ying, Z., Roberts, C. K., & Gómez-Pinilla, F. (2002). A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience*, 112(4), 803–814. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00123-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00123-9)
 22. Demirtas, C., Akca, M., Aykin, U., Surmeneli, Y. E., Yildirim, H., & Yildirim, M. (2025). Effective Protection Against Status Epilepticus Caused by Lithium-Pilocarpine: Combination of Midazolam and Lacosamide. *Brain and behavior*, 15(5), e70546. <https://doi.org/10.1002/brb3.70546>
 23. Winocur, G., & Greenwood, C. E. (2005). Studies of the effects of high fat diets on cognitive function in a rat model. *Neurobiology of aging*, 26 Suppl 1, 46–49. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.003>
 24. Beilharz, J. E., Maniam, J., & Morris, M. J. (2016). Short-term exposure to a diet high in fat and sugar, or liquid sugar, selectively impairs hippocampal-dependent memory, with differential impacts on inflammation. *Behavioural brain research*, 306, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.03.018>
 25. Arnold, S. E., Arvanitakis, Z., Macauley-Rambach, S. L., Koenig, A. M., Wang, H. Y., Ahima, R. S., Craft, S., Gandy, S., Buettner, C., Stoeckel, L. E., Holtzman, D. M., & Nathan, D. M. (2018). Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature reviews. Neurology*, 14(3), 168–181. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185>
 26. Miller, A. A., & Spencer, S. J. (2014). Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain, behavior, and immunity*, 42, 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.001>
 27. Lipp, H. P., Krackow, S., Turkes, E., Benner, S., Endo, T., & Russig, H. (2024). IntelliCage: the development and perspectives of a mouse- and user-friendly automated behavioral test system. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 17, 1270538. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1270538>
 28. Yu, B., Li, P., Xu, H., Wang, Y., Xu, K., & Hao, Y. (2025). Novel and optimized mouse behavior enabled by fully autonomous HABITS: Home-

- cage assisted behavioral innovation and testing system. *eLife*, 14, RP104833. <https://doi.org/10.7554/eLife.104833>
29. Matikainen-Ankney, B. A., Earnest, T., Ali, M., Casey, E., Wang, J. G., Sutton, A. K., Legaria, A. A., Barclay, K. M., Murdaugh, L. B., Norris, M. R., Chang, Y. H., Nguyen, K. P., Lin, E., Reichenbach, A., Clarke, R. E., Stark, R., Conway, S. M., Carvalho, F., Al-Hasani, R., McCall, J. G., ... Kravitz, A. V. (2021). An open-source device for measuring food intake and operant behavior in rodent home-cages. *eLife*, 10, e66173. <https://doi.org/10.7554/eLife.66173>
30. Huang, K., Milton, L. K., Dempsey, H., Power, S. J., Conn, K. A., Andrews, Z. B., & Foldi, C. J. (2023). Rapid, automated, and experimenter-free touchscreen testing reveals reciprocal interactions between cognitive flexibility and activity-based anorexia in female rats. *eLife*, 12, e84961. <https://doi.org/10.7554/eLife.84961>



BÖLÜM 49

Obezite Tedavisinde GLP-1RA'ların Etkinliğini Değerlendiren Çalışmaların Metodolojik Analizi

Gülebe Karaduman Aykın¹

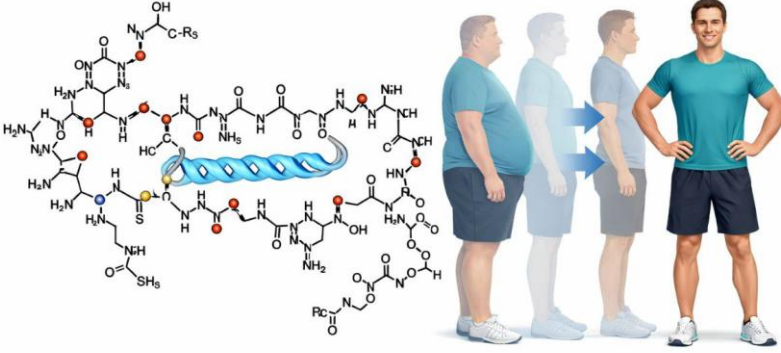
1. Giriş

Obezite hem global sağlığı hem de bireysel yaşam kalitesini derinden etkileyen yüksek prevalanslı bir kronik hastalıktır. Obezite özellikle metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir (1). Yaşam tarzı müdahaleleri ve davranış modifikasyonu, obezite tedavisinin temel bileşenleri olsa da birçok hasta için yeterli kilo kaybı sağlamamaktadır. Bu nedenle farmakolojik tedaviler, özellikle son yıllarda glukagon-benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA), önemli klinik ilgi odak haline gelmiştir.

GLP-1RA'lar başlangıçta tip 2 diyabet tedavisi için geliştirilmiş olmalarına rağmen semaglutid ve tirzepatid gibi ajanlar, anlamlı kilo kaybı sağlamaları ile dikkat çekmiş ve bu ilaçların obezite üzerindeki klinik etkinliklerini değerlendiren geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalar yayınlanmıştır (1, 2). Bu çalışmalar yalnızca vücut ağırlığındaki yüzdesel değişimi değil, aynı zamanda $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ ve $\geq 15\%$ gibi klinik olarak anlamlı kilo kaybı eşiklerini de sonuçlarımlar olarak değerlendirmektedir (3).

¹ Dr., Dr., Aile Hekimliği Uzmanı, Konuralp Aile Sağlığı Merkezi, Düzce, Türkiye.
ORCID: 0009-0006-0677-5714

Figür 1: GLP-1RA



Metodolojik olarak, GLP-1RA çalışmalarında hasta seçimi, örneklem büyüklüğü hesaplamaları, randomizasyon ve körleme teknikleri ile kontrol grubu tasarımı gibi klinik araştırma ilkeleri etkinlik ve güvenilirlik açısından kritik öneme sahiptir. Semaglutid'in STEP serisi gibi çalışmaları, haftalık dozlama rejimi ile hem metabolik hem de kilo kaybı sonuçlarını 68 hafta ve üzeri takiplerle inceleyerek obezite tedavisinin etkinliğini göstermiştir (2). Ayrıca sistematik incelemeler, GLP-1RA sınıfının hem diyabetik hem de nondiyabetik popülasyonlarda anlamlı kilo kaybı sağladığını ortaya koymaktadır (1).

Bu bölümde, GLP-1RA'ların obezite tedavisindeki klinik etkinliğini değerlendiren önemli çalışmalar metodolojik açıdan analitik bir çerçevede ele alınacak; tasarım özellikleri, sonlanım ölçütleri, hasta seçimi stratejileri ve çalışmalardan elde edilen verilerin klinik pratiğe yansımaları detaylandırılacaktır. Böylece yalnızca sonuçların ne olduğu değil, bu sonuçların nasıl üretildiği ve sonuçların uygulamadaki anlamı tartışılacaktır.

2. Obezite Araştırmalarında Temel Metodolojik Yaklaşımlar

2.1. Tanı ve Hasta Seçimi

Obezite araştırmalarında metodolojik sağlamlığın temel bileşenlerinden biri, tanı kriterlerinin ve hasta seçim stratejilerinin açık ve standartlaştırılmış biçimde tanımlanmasıdır. Klinik çalışmalarda en yaygın kullanılan ölçüt, vücut kitle indeksi (body-mass index, BMI) olup ≥ 30 kg/m² obezite, ≥ 25 kg/m² fazla kiloluluk olarak tanımlanmaktadır (4). Ancak BMI'nin yağ kütlesi ile yağsız

kütleyi ayırt edememesi ve yağ dağılımını yansıtmaması, özellikle kardiyometabolik riskin öngörülmesinde sınırlılıklar doğurmaktadır (5). Bu nedenle modern obezite çalışmalarında bel çevresi ölçümü ve abdominal adipozite değerlendirmesi önemli tamamlayıcı parametreler olarak kullanılmaktadır.

Visseral yağ dokusunun kardiyovasküler risk ile daha güçlü ilişkili olduğu gösterilmiş; bel çevresi metabolik risk stratifikasyonunda klinik olarak anlamlı bir gösterge kabul edilmiştir (6). Bununla birlikte, araştırma ortamında daha ayrıntılı vücut kompozisyon analizleri de kullanılmaktadır. Dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) yağ kütlesi ve yağsız kütleyi yüksek doğrulukla değerlendirebilse de maliyet ve erişilebilirlik kısıtlılıkları nedeniyle büyük ölçekli Faz III çalışmalarında rutin kullanım sınırlıdır (5). Buna karşılık biyoyararlanım analizi (bioelectrical impedance analysis, BIA), daha pratik ve erişilebilir bir yöntem olarak hem klinik hem de araştırma ortamında yaygınlaşmıştır. BIA cihazları, vücut su dağılımına dayalı elektriksel direnç ölçümü üzerinden toplam yağ kütlesi, visseral yağ indeksi ve kas kütlesi gibi parametreleri tahmin etmektedir (7). Birinci basamak ve obezite polikliniklerinde sık kullanılan Tanita gibi çok frekanslı BIA cihazları, vücut kompozisyonunun hızlı değerlendirilmesini sağlamak ve longitudinal kilo kaybı çalışmalarında yağ-kütle değişiminin izlenmesine olanak tanımaktadır. Ancak BIA ölçümlerinin hidrasyon durumu, son beslenme zamanı ve fiziksel aktivite gibi faktörlerden etkilenebileceği; ayrıca referans yöntemlere kıyasla bireysel düzeyde hata payı içerebileceği bilinmektedir (7). Bu nedenle farmakolojik obezite çalışmalarında BIA verileri çoğunlukla ikincil veya keşifsel sonlanım olarak raporlanmaktadır.

Hasta seçimi açısından bir diğer kritik unsur, eşlik eden komorbiditelerin tanımlanmasıdır. Güncel GLP-1RA çalışmalarında genellikle BMI ≥ 30 kg/m² ya da ≥ 27 kg/m² olup en az bir kilo ilişkili komorbiditesi bulunan bireyler dahil edilmektedir. Örneğin semaglutid'in obezite popülasyonunda değerlendirildiği STEP 1 çalışmasında bu kriterler kullanılmıştır (2). Bu yaklaşım klinik anlamlılığı artırmakla birlikte, metabolik fenotiplerin heterojenliğini de beraberinde getirmektedir. Obezitenin tek tip bir hastalık olmadığı ve farklı fenotiplerin (örneğin metabolik olarak sağlıklı obezite veya belirgin visseral adipozite fenotipi) farklı kardiyometabolik risk profillerine sahip olduğu gösterilmiştir (8). Bu nedenle fenotipleme stratejilerinin metodolojik tasarıma entegre edilmesi, alt grup analizlerinin yorumlanmasında önem taşımaktadır.

Dahil etme ve dışlama kriterleri hem güvenlik hem de içsel geçerlilik açısından belirleyicidir. Aktif malignite, ciddi psikiyatrik hastalık, pankreatit öyküsü veya instabil kardiyovasküler durum gibi kriterler sıklıkla dışlama ölçütleri arasında yer almakta; bu durum randomize kontrollü çalışmaların içsel

geçerliliğini artırırken gerçek yaşam popülasyonuna genellenebilirliği sınırlayabilmektedir (2). Dolayısıyla GLP-1RA'ların etkinliğini değerlendiren çalışmalarda tanı ve hasta seçimi süreçleri, metodolojik kaliteyi ve klinik uygulanabilirliği doğrudan etkileyen temel unsurlardır.

2.2. Sonlanım Ölçütleri

Obezite tedavisini değerlendiren klinik çalışmalarda sonlanım ölçütlerinin seçimi hem metodolojik kaliteyi hem de klinik anlamlılığı doğrudan etkilemektedir. Farmakolojik obezite çalışmalarında en sık kullanılan primer sonlanım, başlangıca göre vücut ağırlığında yüzdesel değişimdir. Bunun yanında $\geq\%5$, $\geq\%10$ ve $\geq\%15$ kilo kaybı eşiklerine ulaşan hasta oranları kategorik sonlanım olarak raporlanmaktadır (2). Bu eşikler yalnızca istatistiksel değil, klinik olarak da anlamlı kabul edilmektedir; zira $\geq\%5$ kilo kaybının glisemik kontrol, kan basıncı ve lipid profili üzerinde ölçülebilir iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (9).

Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği ve Obezite Derneği tarafından yayımlanan kılavuzlarda, %5–10 arası kilo kaybının kardiyometabolik risk faktörlerinde klinik açıdan anlamlı düzelme sağladığı belirtilmiştir (9). Bu nedenle GLP-1RA çalışmalarında kilo kaybı yalnızca estetik veya antropometrik bir değişken olarak değil, risk modifikasyonu göstergesi olarak yapılandırılmaktadır. Örneğin semaglutid'in obezite popülasyonunda değerlendirildiği STEP 1 çalışmasında primer sonlanım, 68. haftada ortalama yüzdesel kilo kaybı olarak belirlenmiş; sekonder sonlanımlar arasında $\geq\%5$, $\geq\%10$ ve $\geq\%15$ kilo kaybı oranları ile kardiyometabolik parametrelerdeki değişimler yer almıştır (2). Bu yaklaşım, sürekli (continuous) ve kategorik (categorical) sonlanımların birlikte kullanılmasının metodolojik avantajlarını ortaya koymaktadır. Sürekli değişkenler istatistiksel gücü artırırken, kategorik eşikler klinik karar süreçlerine daha doğrudan katkı sağlamaktadır.

Metabolik parametreler sıklıkla sekonder sonlanım olarak tanımlanmaktadır. HbA1c, açlık plazma glukozu, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile lipid profili değişimleri, kilo kaybının kardiyometabolik etkilerini değerlendirmek amacıyla analiz edilmektedir. GLP-1RA'ların tip 2 diyabetli bireylerde hem glisemik kontrolü hem de kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirdiği gösterilmiştir (10). Bu durum, obezite çalışmalarında metabolik sonlanımların yalnızca ikincil değil, translasyonel öneme sahip olduğunu düşündürmektedir.

Son yıllarda hasta bildirim sonuçları (patient-reported outcomes, PROs) da obezite çalışmalarında daha fazla yer almaya başlamıştır. Yaşam kalitesi ölçekleri, fiziksel fonksiyon skorları ve yeme davranışı değerlendirmeleri, tedavi etkinliğinin bütüncül biçimde analiz edilmesine katkı sağlamaktadır. Obezitenin

kronik ve multifaktöriyel doğası göz önüne alındığında, yalnızca kilo kaybı değil, fonksiyonel ve psikososyal kazanımların da değerlendirilmesi önem taşımaktadır (11). Kardiyovasküler sonlanımlar ise özellikle GLP-1RA sınıfı için ayrı bir metodolojik boyut oluşturmaktadır. Kardiyovasküler güvenlik ve etkinliği değerlendiren çalışmalar genellikle majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE) kompozit sonlanımını kullanmaktadır. Liraglutid'in değerlendirildiği LEADER çalışmasında, kardiyovasküler ölüm, nonfatal miyokard enfarktüsü ve nonfatal inme kompozit sonlanımı temel alınmış ve anlamlı risk azalması gösterilmiştir (10). Bu tür kompozit sonlanımlar istatistiksel gücü artırmakla birlikte, bileşenler arasındaki klinik heterojenlik nedeniyle dikkatli yorumlanmalıdır.

Sonuç olarak, GLP-1RA'ların obezite tedavisindeki etkinliğini değerlendiren çalışmalarda sonlanım ölçütlerinin seçimi yalnızca istatistiksel bir tercih değil, klinik anlamlılık ve genellenebilirlik açısından stratejik bir metodolojik karardır. Sürekli ve kategorik kilo kaybı eşikleri, metabolik parametreler, hasta bildirim sonuçları ve kardiyovasküler birleşik sonlanımlar birlikte değerlendirildiğinde, tedavi etkinliği daha kapsamlı biçimde ortaya konabilmektedir.

2.3. Çalışma Tasarım Parametreleri

Obezite tedavisinde GLP-1 reseptör agonistlerinin (GLP-1RA) etkinliğini değerlendiren klinik çalışmaların metodolojik gücü, büyük ölçüde çalışma tasarım parametrelerinin doğru planlanmasına bağlıdır. Randomizasyon ve körleme yöntemleri, örneklem büyüklüğü ve güç hesapları ile üstünlük (superiority) veya eşdeğerlik/aşağı kalmama (non-inferiority) hipotezlerinin seçimi, sonuçların iç ve dış geçerliliğini belirleyen temel unsurlardır.

2.3.1. Randomizasyon ve Körleme Teknikleri

Randomize kontrollü çalışmalar (RCT), müdahale etkisinin nedensel olarak değerlendirilebilmesi açısından altın standart olarak kabul edilir (12). Randomizasyonun temel amacı, bilinen ve bilinmeyen karıştırıcı değişkenlerin gruplar arasında dengeli dağılımını sağlayarak seçim yanlılığını azaltmaktır (13). Obezite çalışmalarında sıklıkla blok randomizasyon ve merkez bazlı tabakalı randomizasyon tercih edilmektedir; özellikle çok merkezli faz III çalışmalarda merkez etkisini dengelemek amacıyla tabakalı randomizasyon önerilmektedir (14).

Körleme (blinding) ise performans ve gözlemci yanlılığını azaltmak için kritik öneme sahiptir. GLP-1RA çalışmalarının büyük çoğunluğu çift kör, plasebo kontrollü tasarlanmıştır. Körlemenin raporlanması ve uygulanmasının kalitesi, CONSORT rehberi tarafından ayrıntılı şekilde tanımlanmıştır (12). Bununla birlikte, kilo kaybı gibi gözle görünür sonuçların olduğu çalışmalarda körlüğün

pratikte korunması zor olabilir; bu durum metodolojik tartışmalara yol açmaktadır.

2.3.2. Örneklem Büyüklüğü ve Güç Hesapları

Klinik araştırmalarda yeterli örneklem büyüklüğünün belirlenmesi, hem tip I hata (α) hem de tip II hata (β) riskini kontrol altına almak açısından zorunludur. Güç analizi, genellikle önceden belirlenmiş klinik anlamlı fark (örneğin $\geq 5\%$ kilo kaybı farkı), standart sapma tahmini, anlamlılık düzeyi ve hedeflenen istatistiksel güç (çoğunlukla $\%80$ veya $\%90$) temel alınarak hesaplanır (15).

Obezite çalışmalarında primer sonlanım genellikle ortalama yüzde kilo değişimi olduğundan, sürekli değişkenler için örneklem hesaplamaları yapılmaktadır. Yetersiz örneklem büyüklüğü, gerçek bir etkinin saptanamamasına (tip II hata) yol açarken; aşırı büyük örneklem ise klinik olarak anlamsız farkların istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına neden olabilir (12). Bu nedenle, metodolojik şeffaflık açısından güç analizinin çalışmanın yöntem bölümünde ayrıntılı olarak raporlanması gereklidir.

2.3.3. Superiority, Non-Inferiority ve Eşdeğerlik Tasarımları

GLP-1RA'ların obezite tedavisindeki erken faz çalışmalarında genellikle superiority (üstünlük) tasarımı tercih edilmiştir. Superiority çalışmaları, yeni müdahalenin plasebo veya aktif karşılaştırıcıya kıyasla daha etkili olduğunu göstermeyi amaçlar (16). Özellikle plasebo kontrollü faz III çalışmalarında kilo kaybı yüzdesi açısından anlamlı fark gösterilmesi hedeflenmiştir. Buna karşılık, yeni bir GLP-1RA'nın mevcut standart tedaviye benzer etkinlikte olup daha iyi güvenilirlik profiline sahip olup olmadığını değerlendirmek amacıyla non-inferiority (aşağı kalmama) tasarımları kullanılabilir. Non-inferiority çalışmalarında, önceden belirlenmiş bir "marjin" tanımlanır ve yeni tedavinin etkinliğinin bu marjin sınırları içinde kalması beklenir (16). Marjinin belirlenmesi hem istatistiksel hem de klinik gerekçelere dayanmalıdır; aksi takdirde sonuçların yorumlanabilirliği azalır.

Obezite alanında eşdeğerlik (equivalence) tasarımları daha nadir olmakla birlikte, özellikle farklı doz stratejilerinin karşılaştırılmasında kullanılabilir. Bu tasarım türlerinin raporlanmasında CONSORT'un non-inferiority ve equivalence uzantısının kullanılması önerilmektedir (16).

2.3.3.4. Analiz Popülasyonları: ITT ve Per-Protocol

Randomize çalışmaların analizinde genellikle intention-to-treat (ITT) yaklaşımı benimsenir. ITT analizi, randomize edilen tüm katılımcıların atandıkları gruba göre analiz edilmesini öngörür ve randomizasyonun sağladığı dengeyi korur (17). Özellikle non-inferiority çalışmalarında hem ITT hem de per-

protocol analizlerin birlikte raporlanması önerilmektedir; çünkü sadece ITT analizi, aşağı kalmama lehine yanlı sonuçlar doğurabilir (16).

3. GLP-1RA'ların Etkinliğini Değerlendiren Klinik Çalışmaların Metodolojik Analizi

3.1. Landmark Faz II & III Çalışmaları

GLP-1 reseptör agonistlerinin obezite tedavisindeki yerini belirleyen temel kanıtlar, geniş ölçekli faz II doz belirleme çalışmaları ve bunları takiben yürütülen faz III randomize kontrollü programlardan elde edilmiştir. Bu çalışmalar yalnızca etkinliği değil, aynı zamanda doz yükseltme stratejilerini, tolerabilite sınırlarını ve uzun dönem sürdürülebilirliği de metodolojik olarak yapılandırılmış biçimde değerlendirmiştir.

3.1.1. Faz II Çalışmaları: Doz-yanıt ve Güvenlilik Çerçevesi

Faz II çalışmaları genellikle çok kollu, doz-yanıt tasarımına sahip olup, kilo kaybı yüzdesi ve advers olay profili arasındaki dengeyi belirlemeyi amaçlamıştır. Semaglutid için yürütülen erken faz çalışmalarında artan dozlarla kilo kaybının doğrusal artış gösterdiği, ancak gastrointestinal advers olayların da dozla birlikte yükseldiği bildirilmiştir (18). Bu nedenle sonraki faz III programlarında kademeli doz artırımını protokolleri standart hale gelmiştir. Bu metodolojik tercih, hem drop-out oranlarını azaltmayı hem de gerçek dünya tolerabilitesine yaklaşmayı hedeflemiştir.

3.1.2. Faz III Programları: STEP Serisi

Semaglutid 2,4 mg ile yürütülen STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity) programı, obezite farmakoterapisinde değişime yol açmıştır. STEP-1 çalışması, obezitesi olan ancak diyabeti olmayan bireylerde 68 haftalık çift kör, plasebo kontrollü superiority tasarımına sahipti ve primer sonlanım olarak yüzde vücut ağırlığı değişimini kullanmıştır. Ortalama %14,9 kilo kaybı sağlanmış ve \geq %15 kilo kaybı oranı %50'nin üzerinde bildirilmiştir (2).

Metodolojik olarak STEP programı şu güçlü yönlerle sahiptir:

- Büyük örneklem hacmi
- Tabakalı randomizasyon
- Hiyerarşik test stratejisi
- ITT analizi
- Yaşam tarzı müdahalesinin standartlaştırılması

Bununla birlikte, seçilmiş popülasyon (BMI ≥ 30 veya ≥ 27 + komorbidite), beyaz ırkın yüksek temsili ve nispeten kontrollü ortam koşulları dış geçerlilik açısından tartışma yaratmaktadır.

3.1.3. Tirzepatid ve SURMOUNT Serisi

Dual GIP/GLP-1 agonisti tirzepatid ile yürütülen SURMOUNT-1 çalışması, obezite farmakoterapisinde etkinlik eşliğini daha da yukarı taşımıştır. En yüksek dozda ortalama kilo kaybı %20'nin üzerine çıkmıştır (19).

SURMOUNT'un metodolojik dikkat çekici özellikleri:

- Çok merkezli küresel tasarım
- Uzun takip süresi (72 hafta)
- Çoklu doz kolu
- İstatistiksel olarak güçlü superiority hipotezi

Bu çalışma, kilo kaybı oranları açısından bariatrik cerrahiye yaklaşan sonuçlar bildirmiştir; ancak cerrahi ile doğrudan karşılaştırma yapılmamıştır. Bu sebeple geleceğe yönelik karşılaştırma çalışmalarına ihtiyaç vardır.

3.1.4. Diyabet Odaklı Programlar: SUSTAIN Serisi

Semaglutid ile yürütülen SUSTAIN programı esasen tip 2 diyabet popülasyonunda glisemik kontrolü değerlendirmeyi hedeflemiştir. SUSTAIN-6 çalışması kardiyovasküler güvenlilik amacıyla non-inferiority olarak tasarlanmış olsa da, anlamlı kilo kaybı ve kardiyovasküler fayda göstermiştir (20).

Bu durum, GLP-1RA çalışmalarının metodolojik evrimini göstermektedir:

1. Glisemik kontrol odaklı tasarım
2. Kardiyovasküler güvenlilik zorunluluğu
3. Obezite endikasyonuna genişleme
4. Metabolik + kardiyovasküler birleşik paradigma

3.1.5. Metodolojik Ortak Noktalar ve Eleştirel Değerlendirme

Landmark faz III çalışmalarının ortak metodolojik özellikleri:

- Randomize, çift kör tasarım
- Plasebo kontrollü superiority yaklaşımı
- Standart yaşam tarzı danışmanlığı
- ≥ 52 hafta takip süresi

- ITT analizi
- Önceden tanımlanmış hiyerarşik sonlanım planı

Ancak şu sınırlılıklar dikkat çekmektedir:

- Yüksek drop-out oranları (%10–20)
- İlacın kesilmesi sonrası kilo geri alımının gösterildiği çalışmalar (STEP-4)
- Seçilmiş hasta popülasyonu
- Endüstri sponsorluğu

Özellikle STEP-4 çalışması, tedavi kesildiğinde kilo geri alımının başladığını göstermiştir (21). Bu bulgu, obezitenin kronik bir hastalık olarak sürekli farmakoterapi gerektirebileceği tezini güçlendirmiştir; ancak uzun dönem (>5 yıl) veri eksikliği devam etmektedir.

3.2. Kardiyovasküler Sonlanım Çalışmaları

GLP-1 reseptör agonistlerinin (GLP-1RA) klinik gelişim sürecinde kardiyovasküler sonlanım çalışmaları (Cardiovascular Outcome Trials, CVOT) belirleyici bir dönüm noktası olmuştur. 2008 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA), yeni antidiyabetik ajanlar için kardiyovasküler güvenliliğin prospektif olarak gösterilmesini zorunlu kılması, bu alanda geniş ölçekli, olay-temelli (event-driven) randomize çalışmaların tasarlanmasına yol açmıştır (22). Bu düzenleyici çerçeve doğrultusunda GLP-1RA'lar için yürütülen CVOT'lar başlangıçta non-inferiority tasarımına sahip olup, temel amaçları kardiyovasküler riskte kabul edilemez bir artış olmadığını göstermekti. Ancak zamanla bu çalışmalar yalnızca güvenliliği değil, potansiyel kardiyovasküler faydayı da ortaya koymuş ve metodolojik “zarar göstermeme” yaklaşımından “klinik üstünlük gösterme” yaklaşımına doğru evrilmiştir.

3.2.1. LEADER ve Erken Dönem CVOT'lar: Non-Inferiority'den Üstünlüğe

Liraglutid ile yürütülen LEADER çalışması, bu dönüşümün en önemli örneklerinden biridir. Yüksek kardiyovasküler riskli tip 2 diyabet hastalarında gerçekleştirilen bu çift kör, plasebo kontrollü çalışma başlangıçta non-inferiority hipotezi ile tasarlanmış; ancak sonuçta majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE: kardiyovasküler ölüm, non-fatal miyokard enfarktüsü, non-fatal inme) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk azalması göstermiştir (23). Bu bulgu, GLP-1RA'ların yalnızca glisemik kontrol sağlayan ajanlar olmadığı, aynı zamanda kardiyovasküler prognozu iyileştirebileceği yönünde güçlü bir kanıt sunmuştur.

Benzer şekilde semaglutid ile yürütülen SUSTAIN-6 çalışması da başlangıçta non-inferiority tasarlanmış, ancak MACE riskinde anlamlı azalma göstermiştir (20). Bununla birlikte SUSTAIN-6'nın örneklem büyüklüğü ve takip süresi klasik üstünlük çalışmaları için sınırlı olduğundan, sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır. Bu noktada metodolojik olarak dikkat çekici unsur, olay-temelli tasarımın kullanılmasıdır: çalışmanın sonlanımı belirli bir süreye değil, önceden tanımlanmış sayıda kardiyovasküler olayın gerçekleşmesine bağlanmıştır. Bu yaklaşım, istatistiksel gücü optimize etmeyi amaçlamaktadır.

CVOT'ların büyük çoğunluğu yüksek riskli diyabet popülasyonlarında yürütülmüştür. Bu durum iç geçerliliği güçlendirirken, diyabeti olmayan obez popülasyona genellenebilirlik konusunda soru işaretleri doğurmuştur. Bu metodolojik boşluk, obezite endikasyonunda doğrudan kardiyovasküler sonuçları değerlendiren çalışmaların gerekliliğini ortaya koyar.

3.2.2. SELECT: Obezite Endikasyonunda Kardiyovasküler Değişim

Bu bağlamda semaglutid 2,4 mg ile yürütülen SELECT çalışması, GLP-1RA literatüründe bir kırılma noktasıdır. SELECT, diyabeti olmayan ancak fazla kilolu/obez ve kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerde yürütülen, olay-temelli, çift kör, plasebo kontrollü bir superiority çalışmasıdır. Çalışma, semaglutidin MACE riskini anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir (24). Bu sonuç, kilo kaybı odaklı bir GLP-1RA dozunun kardiyovasküler morbidite üzerinde de koruyucu etki sağlayabileceğini ortaya koymuştur.

Bu çalışma, obezitenin yalnızca kilo kaybı yüzdesi üzerinden değil, sert klinik sonuçları üzerinden de tedavi edilmesi gereken kronik bir hastalık olduğu yönündeki yaklaşımı güçlendirmiştir.

3.2.3. Uzun Dönem Takip ve Translasyonel Yansımalar

CVOT'ların en önemli metodolojik katkılarından biri, uzun dönem güvenlilik ve etkinlik verisi sağlamalarıdır. Çoğu obezite faz III çalışması 52–72 hafta sürerken, CVOT'lar genellikle 3–5 yıl takip süresine sahiptir. Bu durum, kilo kaybının ötesinde mortalite ve morbidite sonuçlarını değerlendirme fırsatı sunmaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmaların maliyetli ve karmaşık tasarıma sahip olması, yalnızca belirli hasta gruplarında uygulanabilmelerine yol açmaktadır.

Sonuç olarak, GLP-1RA kardiyovasküler sonlanım çalışmaları metodolojik açıdan üç aşamalı bir evrim göstermektedir: 1- düzenleyici gereklilik doğrultusunda non-inferiority güvenlilik çalışmaları, 2- beklenmedik kardiyovasküler üstünlük bulguları ve 3- obezite popülasyonunda doğrudan superiority tasarımlı CVOT'lar. Bu evrim, obezite tedavisinin yalnızca estetik

veya metabolik bir hedef olmaktan çıkıp, mortaliteyi etkileyen bir müdahale alanı haline geldiğini gösterir.

3.3. Gerçek Yaşam Verileri (RWE)

Randomize kontrollü çalışmalar iç geçerlilik açısından altın standart olmakla birlikte, seçilmiş popülasyonlar, sıkı dahil etme/dışlama kriterleri ve kontrollü müdahale koşulları nedeniyle dış geçerlilikleri sınırlı olabilir. Bu bağlamda gerçek yaşam verileri (real-world data, RWD) ve bunlardan üretilen gerçek yaşam kanıtları (real-world evidence, RWE), GLP-1RA'ların klinik pratikte etkinliğini, güvenliliğini ve tedaviye uyum dinamiklerini değerlendirmede tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir. ABD 21st Century Cures Act sonrasında düzenleyici otoritelerin RWE'ye artan ilgisi, bu veri kaynaklarının ilaç etkinliği ve güvenliliği değerlendirmelerinde daha görünür hale gelmesine yol açmıştır (25). RWE; elektronik sağlık kayıtları, sigorta talep verileri, ulusal kayıt sistemleri ve prospektif gözlemsel kohortlardan elde edilen verileri kapsamaktadır.

GLP-1RA'lar için yürütülen gerçek yaşam çalışmalarında en sık kullanılan tasarımlar retrospektif kohort analizleri ve karşılaştırmalı etkinlik çalışmalarıdır. Örneğin geniş sigorta veri tabanlarına dayalı analizlerde, GLP-1RA kullanan hastalarda kardiyovasküler olay oranlarının diğer antidiyabetik ajanlara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (26). Benzer şekilde gözlemsel kohort verileri, randomize çalışmalarda bildirilen kilo kaybı oranlarının klinik pratikte daha heterojen olduğunu ve tedaviye devamlılık oranlarının belirgin şekilde değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, kontrollü araştırma ortamı ile gerçek yaşam koşulları arasındaki farkı yansıtmaktadır.

Son yıllarda GLP-1RA'ların obezite endikasyonunda kullanımına ilişkin gerçek yaşam verileri, tedaviye uyum, doz artırma tolerabilitesi ve kilo geri alımı gibi klinik açıdan kritik sorulara ışık tutmaktadır. Ancak veri kalitesi, eksik kayıtlar, yanlış sınıflandırma hataları ve seçim yanlılığı gibi sorunlar RWE çalışmalarının temel sınırlılıklarıdır (27). Bu nedenle ideal yaklaşım, RCT ve RWE bulgularının karşılıklı olarak tamamlayıcı biçimde değerlendirilmesidir. GLP-1RA literatüründe metodolojik olarak en güçlü kanıt randomize çalışmalardan gelmekle birlikte, uzun dönem etkinlik, nadir advers olaylar ve sağlık hizmeti kullanımı gibi parametreler açısından RWE vazgeçilmez bir araştırma alanı oluşturmaktadır.

Tablo 1: GLP-1RA çalışmalarının metodolojik karşılaştırılması

Çalışma Düzeyi / Tasarım	Örneklem Özellikleri	Birincil Sonlanım Noktası	İkincil Sonlanımlar	Metodolojik Güçlü Yönler	Metodolojik Sınırlılıklar
Preklinik (Rodent Modelleri)	Diyetle indüklenmiş obez fare/sıçan	Vücut ağırlığı değişimi	Gıda alımı, enerji harcaması, glukoz toleransı	Mekanistik analiz (hipotalamik yolaklar), doku düzeyi inceleme	Translasyonel sınırlılık, kısa süreli protokoller
Faz 1 (Güvenlilik & Doz Bulma)	Sağlıklı gönüllüler / hafif obez bireyler	Güvenlili, tolerabilite	Farmakokinetik, iştah skorları	Kontrollü doz titrasyonu	Kısa takip süresi, klinik etkinlik değerlendirmesi sınırlı
Faz 2 (Proof-of-Concept)	Obez ± T2DM hastalar	% vücut ağırlığı değişimi	HbA1c, bel çevresi, lipid profili	Doz karşılaştırmalı tasarım	Orta ölçekli örneklem
Faz 3 (Büyük Ölçekli RCT)	BMI ≥ 30 veya ≥ 27 + komorbidite	$\geq 5\%$ ve $\geq 10\%$ kilo kaybı oranı	Kardiyometabolik risk faktörleri, yaşam kalitesi	Yüksek istatistiksel güç, uzun takip	Drop-out oranları, yaşam tarzı müdahalesi etkisi
Gerçek Yaşam (Real-World Evidence)	Heterojen hasta popülasyonu	Gerçek dünya kilo kaybı	Tedaviye uyum, advers olaylar	Klinik pratik yansıtma	Randomizasyon yok, bias riski
Meta-analiz / Sistematik Derleme	Çoklu RCT verileri	Ortalama kilo kaybı	Risk oranları	Yüksek kanıt düzeyi	Heterojenite, yayın yanlılığı

KAYNAKLAR

1. Alkhezi, O. S., Alahmed, A. A., Alfayez, O. M., Alzuman, O. A., Almutairi, A. R., & Almohammed, O. A. (2023). Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 24(3), e13543. <https://doi.org/10.1111/obr.13543>
2. Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T. D., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., Kushner, R. F., & STEP 1 Study Group (2021). Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight

- or Obesity. *The New England journal of medicine*, 384(11), 989–1002.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
3. Velji-Ibrahim, J., Radadiya, D., Devani, K., Patel, H., Nathani, P., Hassan, C., Pugliese, N., Thompson, C., & Sharma, P. (2025). Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Obesity Management in Adults With and Without Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Journal of obesity*, 2025, 3897161. <https://doi.org/10.1155/job/3897161>
 4. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (2000). World Health Organization technical report series, 894, i–253.
 5. Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England journal of medicine*, 376(3), 254–266. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009>
 6. Després J. P. (2012). Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*, 126(10), 1301–1313.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264>
 7. Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., Heitmann, B. L., Kent-Smith, L., Melchior, J. C., Pirlich, M., Scharfetter, H., Schols, A. M., Pichard, C., & Composition of the ESPEN Working Group (2004). Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 23(5), 1226–1243. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.06.004>
 8. Blüher M. (2020). Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine reviews*, 41(3), bnaa004. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa004>
 9. Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Hu, F. B., Hubbard, V. S., Jakicic, J. M., Kushner, R. F., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Pi-Sunyer, F. X., Stevens, J., Stevens, V. J., Wadden, T. A., Wolfe, B. M., Yanovski, S. Z., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, ... Obesity Society (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt B), 2985–3023.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>
 10. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Poulter, N. R., Ravn, L. S., Steinberg, W. M., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., LEADER Steering Committee, & LEADER Trial Investigators (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New*

England journal of medicine, 375(4), 311–322.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>

11. Kolotkin, R. L., & Andersen, J. R. (2017). A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clinical obesity*, 7(5), 273–289.
<https://doi.org/10.1111/cob.12203>
12. Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., Elbourne, D., Egger, M., & Altman, D. G. (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>
13. Sibbald, B., & Roland, M. (1998). Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important?. *BMJ (Clinical research ed.)*, 316(7126), 201. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7126.201>
14. International Council for Harmonisation (ICH). (1998). ICH E9: Statistical principles for clinical trials.
15. Julious S. A. (2004). Sample sizes for clinical trials with normal data. *Statistics in medicine*, 23(12), 1921–1986. <https://doi.org/10.1002/sim.1783>
16. Piaggio, G., Elbourne, D. R., Pocock, S. J., Evans, S. J., Altman, D. G., & CONSORT Group (2012). Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA*, 308(24), 2594–2604. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.87802>
17. Gupta S. K. (2011). Intention-to-treat concept: A review. *Perspectives in clinical research*, 2(3), 109–112. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.83221>
18. O'Neil, P. M., Birkenfeld, A. L., McGowan, B., Mosenzon, O., Pedersen, S. D., Wharton, S., Carson, C. G., Jepsen, C. H., Kabisch, M., & Wilding, J. P. H. (2018). Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*, 392(10148), 637–649. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31773-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31773-2)
19. Jastreboff, A. M., Aronne, L. J., Ahmad, N. N., Wharton, S., Connery, L., Alves, B., Kiyosue, A., Zhang, S., Liu, B., Bunck, M. C., Stefanski, A., & SURMOUNT-1 Investigators (2022). Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *The New England journal of medicine*, 387(3), 205–216. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
20. Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., Lingvay, I., Rosenstock, J., Seufert, J., Warren, M. L., Woo, V., Hansen, O., Holst, A. G., Pettersson, J., Vilsbøll, T., & SUSTAIN-6 Investigators (2016). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients

- with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 375(19), 1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
21. Rubino, D., Abrahamsson, N., Davies, M., Hesse, D., Greenway, F. L., Jensen, C., Lingvay, I., Mosenzon, O., Rosenstock, J., Rubio, M. A., Rudofsky, G., Tadayon, S., Wadden, T. A., Dicker, D., & STEP 4 Investigators (2021). Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(14), 1414–1425. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224>
 22. Food and Drug Administration (FDA). (2008). *Guidance for industry: Diabetes mellitus—Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes*. U.S. Department of Health and Human Services.
 23. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Poulter, N. R., Ravn, L. S., Steinberg, W. M., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., LEADER Steering Committee, & LEADER Trial Investigators (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 375(4), 311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
 24. Lincoff, A. M., Brown-Frandsen, K., Colhoun, H. M., Deanfield, J., Emerson, S. S., Esbjerg, S., Hardt-Lindberg, S., Hovingh, G. K., Kahn, S. E., Kushner, R. F., Lingvay, I., Oral, T. K., Michelsen, M. M., Plutzky, J., Tornøe, C. W., Ryan, D. H., & SELECT Trial Investigators (2023). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *The New England journal of medicine*, 389(24), 2221–2232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>
 25. Sherman, R. E., Anderson, S. A., Dal Pan, G. J., Gray, G. W., Gross, T., Hunter, N. L., LaVange, L., Marinac-Dabic, D., Marks, P. W., Robb, M. A., Shuren, J., Temple, R., Woodcock, J., Yue, L. Q., & Califf, R. M. (2016). Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us?. *The New England journal of medicine*, 375(23), 2293–2297. <https://doi.org/10.1056/NEJMsb1609216>
 26. Patorno, E., Goldfine, A. B., Schneeweiss, S., Everett, B. M., Glynn, R. J., Liu, J., & Kim, S. C. (2018). Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 360, k119. <https://doi.org/10.1136/bmj.k119>
 27. Hernán, M. A., & Robins, J. M. (2016). Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *American journal of epidemiology*, 183(8), 758–764. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv254>



BÖLÜM 50

Endodontik Mikrocerrahide Güncel Apikal Rezeksiyon Yaklaşımları

Hazal Faiz Arslanparçası¹

GİRİŞ

Apikal rezeksiyon, ortograd kök kanal tedavisine rağmen iyileşme göstermeyen veya teknik nedenlerle konvansiyonel yaklaşımın mümkün olmadığı durumlarda uygulanan cerrahi bir endodontik prosedürdür (Barnaba vd., 2025; Paños-Crespo vd., 2021). Bu işlem, kök ucunun yaklaşık 3 mm'lik kısmının rezeksiyonunu takiben periapikal patolojik dokunun uzaklaştırılması ve kök kanal sisteminin apikal bölümünün retrograd olarak sızdırmaz şekilde kapatılmasını içerir (Von Arx, 2011).

Güncel literatürde, cerrahi endodontik tedavinin genellikle birincil tedavi seçeneği olmadığı; ortograd tedavi veya yeniden tedavi sonrasında başarısızlık gelişen olgularda değerlendirildiği vurgulanmaktadır. Modern tekniklerin benimsenmesiyle birlikte büyütme sistemlerinin kullanımı, minimal veya bevelsiz rezeksiyon yaklaşımı ve ultrasonik retropreparasyon gibi uygulamaların yaygınlaşması, cerrahi sonuçlarda iyileşmeye katkı sağlamıştır. Bununla birlikte, cerrahi başarının yalnızca teknik uygulamaya bağlı olmadığı; preoperatif lezyon özellikleri, kök ucu hazırlığının kalitesi, kalan apikal dentin kalınlığı ve restoratif durum gibi çok sayıda faktörden etkilendiği bildirilmektedir (Ng & Gulabivala, 2023).

Dental operasyon mikroskobunun kullanımı, cerrahi alanın büyütülerek daha net görülmesini sağlamakta; ultrasonik retrotipler ise kök eksenine paralel ve daha konservatif bir retropreparasyon imkânı sunmaktadır. Bu gelişmeler, kök yüzeyinde oluşabilecek çatlak riskini azaltmakta ve apikal preparasyonun kalitesini artırmaktadır (Palma vd., 2020).

Retrograd dolgu materyali seçimi, apikal rezeksiyonun uzun dönem başarısında kritik rol oynamaktadır. Özellikle kalsiyum silikat esaslı biyoseramik materyallerin geliştirilmesiyle birlikte, mineral trioksit agregat (MTA) ve benzeri materyaller retrograd dolgu için yaygın biçimde tercih edilmeye başlanmıştır. Bu materyaller yüksek biyouyumluluk, nem toleransı ve üstün sızdırmazlık

¹ Arş. Gör., Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti ABD
ORCID: 0009-0002-3172-6966

özellikleri sayesinde periapikal iyileşmeyi desteklemektedir (Abusrewil vd., 2018; Jain vd., 2016).

1. Apikal Rezeksiyon Endikasyonları

Apikal rezeksiyon uygulanabilecek klinik durumlar şunlardır (Karamifar, 2020; Krastev & Filipov, 2020; Purdaş, 2012; S vd., 2023; Von Arx, 2011):

- Ortograd tedavi sonrası iyileşmeyen veya persistan periapikal patoloji varlığı (Bhanderi & Patel, 2025),
- Persistan fistül ile birlikte radyografik olarak değişmeyen ya da genişleyen periapikal radyolusensi,
- Kanal obstrüksiyonları veya ortograd yolla ulaşılamayan anatomik varyasyonlar,
- Apikal taşkın dolgu materyali varlığına bağlı persistan inflamasyon,
- Geniş restorasyon varlığı nedeniyle ortograd yeniden tedavinin biyomekanik veya ekonomik açıdan dezavantajlı olması,
- Kök perforasyonları veya ortograd yaklaşımla çözülemeyen teknik komplikasyonlar,
- KIBT ile saptanan, apikal merkezden sapmış lezyon lokalizasyonu (Bai vd., 2025).

2. Apikal Rezeksiyon Kontrendikasyonları

Apikal rezeksiyon; kontrolsüz sistemik hastalıklar, ciddi periodontal destek kaybı ve restoratif olarak rehabilite edilemeyen dişlerde önerilmez. Ortograd olarak tedavi edilebilen olgularda cerrahi yaklaşım öncelikli seçenek olmamalıdır. İleri kemik kaybı, belirgin mobilite, büyük lezyon nedeniyle aşırı kök kaybı gereksinimi, aktif enfeksiyon varlığı ve yeterli cerrahi erişimin sağlanamaması prognozu olumsuz etkileyen başlıca faktörlerdir. Lezyonun periodontal cep ile bağlantısı geleneksel olarak kontrendikasyon kabul edilse de, güncel rejeneratif yaklaşımlar bu durumu tartışmalı hale getirmiştir (Britto vd., 2003; Krastev & Filipov, 2020).

3. Cerrahi ve Non-Cerrahi Yaklaşımın Karşılaştırılması

Persistan apikal periodontitisli, daha önce kök kanal tedavisi uygulanmış dişlerde tedavi seçimi çoğu zaman ortograd yeniden tedavi ile cerrahi yaklaşım arasında yapılmaktadır. Güncel klinik veriler, modern mikrocerrahi tekniklerle gerçekleştirilen apikal cerrahinin, belirli hasta gruplarında non-cerrahi yeniden tedaviye kıyasla daha yüksek başarı oranları gösterebildiğini ortaya koymaktadır (Tsesis vd., 2009).

Geniş hasta serisini içeren retrospektif bir çalışmada, mikrocerrahi uygulanan olgularda başarı oranının non-cerrahi yeniden tedaviye göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Stueland vd., 2023). Aynı çalışmada, non-cerrahi yeniden tedavi sonuçlarının bazı klinik değişkenlerden etkilendiği gösterilmiştir. Özellikle ileri yaş ve yüksek başlangıç periapikal indeks (PAI) skorunun, ortograd yeniden tedavi başarısını olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir, buna karşılık, mikrocerrahi uygulanan vakalarda hasta yaşı ve başlangıç lezyon şiddeti gibi değişkenlerin tedavi sonucuyla anlamlı bir ilişki göstermediği ifade edilmiştir (Stueland vd., 2023).

Sonuç olarak, modern mikrocerrahi teknikler genel başarı oranı açısından avantaj sağlayabilmekle birlikte, tedavi seçimi; hasta yaşı, başlangıç lezyon büyüklüğü, restoratif durum ve kök içi post varlığı gibi çoklu faktörler dikkate alınarak yapılmalıdır. Cerrahi ve non-cerrahi yaklaşımlar birbirinin alternatifi olmakla birlikte, klinik karar süreci bireyselleştirilmiş bir değerlendirme gerektirir.

4. Mikrocerrahi Teknikler

Modern apikal cerrahide ilerleme, 1990'lı yılların ortalarından itibaren mikrocerrahi prensiplerinin benimsenmesiyle gerçekleşmiştir. Bu yaklaşımın temelini büyütme, aydınlatma ve minimal invaziv cerrahi oluşturur (Von Arx, 2011).

4.1. Büyütme ve Aydınlatma

Cerrahi mikroskop kullanımı günümüzde modern endodontik cerrahinin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmektedir (Del Fabbro vd., 2009). Yüksek büyütme sayesinde ilave kanallar ve istmuslar tespit edilebilir, dentinal çatlaklar değerlendirilebilir ve komşu anatomik yapılar korunabilir (Tsesis vd., 2009). Mikroskop kullanımı yalnızca görsel avantaj sağlamaz; aynı zamanda cerrahi hassasiyeti artırarak osteotomi boyutunun küçültülmesine katkıda bulunur.

Farklı cerrahi aşamalarda farklı büyütme seviyeleri tercih edilmelidir; yüksek büyütme esas olarak rezeksiyon yüzeyinin detaylı inspeksiyonunda kullanılmalıdır. Mikroskop sistemleri ayrıca dijital fotoğraf ve video kaydı imkânı sağlar (Jadun vd., 2019).

Endodontik mikrocerrahide son yıllarda endoskop destekli yaklaşımlar da literatürde yer almaya başlamıştır. Özellikle esnek (soft) endoskop sistemleri, sınırlı kemik pencerelerinde geniş görüş alanı sağlayabilmesi ve farklı açılardan gözlem imkânı sunması nedeniyle avantajlı bulunmuştur. Bu sistemler yaklaşık 2 mm çapında ince bir uç yapısına sahip olup, 120° görüş açısı sağlayabilmektedir. Uç kısmında entegre LED ışık kaynağı bulunması ve

görüntünün doğrudan dijital olarak ekrana aktarılması, cerrahi alanın daha geniş ve doğrudan değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Ayrıca su altında çalışabilme özelliği, irrigasyon sırasında oluşan sıvı ve kanın görüşü tamamen ortadan kaldırmasını engelleyerek cerrahi alanın daha stabil gözlemlenmesini mümkün kılabılır. Esnek yapısı sayesinde kemik boşluğu içerisinde farklı açılardan görüntü elde edilebilmesi, özellikle sınırlı cerrahi alanlarda potansiyel bir avantaj olarak bildirilmektedir (Tso vd., 2024).

4.2. Flebin Planlanması ve Osteotomi

- Flebin tipi; gingival biyotip, restorasyon sınırı, lezyonun lokalizasyonu ve estetik gereksinimler dikkate alınarak seçilmelidir.
- Minimal osteotomi prensibi benimsenmelidir.
- Küçük kemik penceresi oluşturulması, postoperatif iyileşmenin daha hızlı ve travmanın daha az olmasını sağlar.
- Submarginal flep tercih edilecekse en az 2 mm keratinize doku bulunmalıdır (Jadun vd., 2019; Velvart & Peters, 2005).

4.3. Kök Ucu Rezeksiyonu

- Rezeksiyon düzlemi dişin uzun eksenine mümkün olduğunca dik olmalıdır.
- Genellikle apikal 3 mm'lik kısmın uzaklaştırılması önerilmektedir.
- Bu yaklaşım, apikal delta bölgesinin elimine edilmesini ve potansiyel sızıntı yollarının azaltılmasını amaçlar.
- Rezeksiyon sonrası patolojik dokuların eksiksiz küretajı yapılmalı ve yeterli kanama kontrolü sağlanmalıdır (Gundam vd., 2014; Valois & Costa, 2004).

4.4. Rezeksiyon Yüzeyinin İncelenmesi

- %1–2 metilen mavisi kullanımı, kesilen kök yüzeyinde mikro yapıları belirginleştirmeye yardımcı olur (Starkey vd., 1993).
- İstmus varlığı, aksesuar kanallar, mevcut dolgu ile dentin arasındaki boşluklar ve dentinal çatlakların varlığı cerrahi başarının belirleyici unsurlarından biri olarak kabul edilmektedir.

4.5. Retro Kavite Preparasyonu

- Retro kavite derinliği yaklaşık 3 mm olmalıdır.
- Kavite, kök kanalının orijinal aksını takip etmelidir.
- Aksesuar kanallar ve istmuslar retropreparasyon içine dahil edilmelidir.

Geleneksel rotary sistemlerin yerini günümüzde ultrasonik mikro uçlar almıştır. Ultrasonik sistemler, kök kanalının uzun aksına paralel ve daha kontrollü bir preparasyon yapılmasına olanak tanıyarak minimal invaziv yaklaşımı desteklemektedir. Bu preparasyon süreci yalnızca cerrahi mikroskop altında değil, farklı büyütme sistemleri ile birlikte de uygulanabilmektedir. Klinik bir çalışmada, ultrasonik kök ucu kavite hazırlığı sırasında loupe ve endoskopik görselleştirme yöntemleri karşılaştırılmış; her iki sistemin de cerrahi alanın değerlendirilmesine katkı sağlayabildiği bildirilmiştir (Taschieri vd., 2006). Bu bulgular, ultrasonik retropreparasyonun modern mikrocerrahide yalnızca bir enstrümantasyon tercihi değil, aynı zamanda uygun görselleştirme desteği ile birlikte planlanması gereken bir teknik basamak olduğunu göstermektedir.

4.6. Retrograd Dolgu Yerleştirilmesi

Mikrocerrahi yaklaşımın nihai amacı, kök kanal sisteminin apikal kısmında bakteriyel geçişi tamamen engellemektir (Amador-Cabezalı vd., 2022). Bu nedenle:

- Retrograd dolgu materyali kavite duvarlarına adapte olmalı,
- Çözünürlüğü düşük olmalı,
- Biyouyumlu olmalıdır.

5. Retrograd Dolgu Tekniklerinde Modern Yaklaşımlar

Retrograd dolgu materyali olarak geleneksel seçeneklerin yanı sıra kalsiyum silikat esaslı biyoseramik materyallerin klinikte kullanımının arttığı bildirilmektedir. Bu bağlamda, apikal cerrahide retrograd dolgu materyaline ilişkin literatür; (i) periradiküler cerrahide kullanılan materyalin prognoz üzerindeki etkisini inceleyen sistematik derlemeler ve (ii) retrograd apikoektomide biyoseramik materyallerin klinik kullanımını ve sonuçlarını irdelleyen güncel sistematik derlemeler şeklinde yoğunlaşmıştır.

Öte yandan, biyoseramiklerin klinik uygulamasında premiks (hazır karışım) formülasyonlar giderek daha kullanılabilir hale gelmektedir. Örneğin, EndoSequence BC Root Repair Material (BC RRM) gibi premiks biyoseramiklerin kök ucu dolgu materyali olarak kullanıldığı ve klinik/radyografik sonuçların raporlandığı klinik çalışmalar bulunmaktadır (Shinbori vd., 2015). Ayrıca MTA ile TotalFill gibi materyallerin endodontik cerrahi sonrasında iyileşme açısından değerlendirildiği klinik araştırmalar da rapor edilmiştir (Salah vd., 2024). NeoPutty gibi premiks biyoseramik materyallerin apikal cerrahide kullanımına ilişkin klinik gözlemler ve in vitro deneysel bulgular literatürde rapor edilmiştir (Arslanparçası & Edebal, 2025; Namaei Ghasemi vd., 2025). Geleneksel toz-likit formdaki MTA'lara kıyasla premiks putty formülasyonlar; manipülasyon kolaylığı, homojen kıvam ve klinik uygulama sırasında kolaylık sağlaması

nedeniyle güncel cerrahi uygulamalarda giderek daha fazla tercih edilmektedir. Bu eğilim, özellikle mikrocerrahi tekniklerin yaygınlaşmasıyla birlikte operatör kontrolünü artıran materyallere olan yönelimi yansıtmaktadır.

Mikroendodontik cerrahinin gelişimiyle birlikte yalnızca materyaller değil, uygulama teknikleri de çeşitlenmiştir. Geleneksel retrograd dolgu yönteminde kalsiyum silikat bazlı materyaller retropreparasyona kondanse edilirken, son yıllarda “lid tekniği” olarak adlandırılan alternatif bir yaklaşım tanımlanmıştır. Bu teknikte, retro kavitenin derin kısmına akışkan formda biyoseramik sealer uygulanmakta, ardından kavite putty kıvamındaki materyal ile kapatılmaktadır. Özellikle derin retropreparasyonlarda materyalin taşınmasını kolaylaştırmayı amaçlayan bu yöntem, modern biyoseramiklerin farklı viskozite özelliklerinden yararlanılarak geliştirilmiştir (Casino Alegre vd., 2025).

Apikal cerrahi sonrası kök ucu boşluğunun retrograd materyalle doldurulması, yalnızca sızdırmazlık sağlamakla kalmayıp postoperatif ağrı ve iyileşme sürecini de olumlu yönde etkilemektedir. Patil ve ark. 2025 yılında yayımladığı prospektif çalışmada, MTA ile yapılan retrograd dolgunun dolgunsuz rezeksiyona kıyasla erken dönemde anlamlı derecede daha düşük ağrı skorları ve altıncı ayda daha yüksek kemik iyileşme oranları sağladığı bildirilmiştir (Patil vd., 2025).

Uzun dönem randomize kontrollü veriler, kök ucu rezeksiyonu sonrası retrograd dolgu uygulanmasının tedavi başarısını anlamlı düzeyde artırdığını göstermektedir. Altı yıllık takipte MTA ile kök ucu dolgusu yapılan dişlerde başarı oranı %84 iken, retrograd dolgu uygulanmayan grupta bu oran %55 olarak bildirilmiştir. Bu bulgular, modern apikal cerrahide retrograd dolgunun vazgeçilmez bir basamak olduğunu desteklemektedir (Kruse vd., 2016).

SONUÇ

Modern endodontik cerrahi; büyütme sistemleri, ultrasonik retropreparasyon teknikleri ve biyouyumlu retrograd dolgu materyallerindeki gelişmeler sayesinde geleneksel yaklaşımlara kıyasla daha öngörülebilir ve başarılı sonuçlar sunmaktadır. Apikal rezeksiyon, ortograd tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı durumlarda önemli bir alternatif oluşturmakta; özellikle uygun hasta seçimi, doğru cerrahi teknik ve kalsiyum silikat esaslı materyallerin kullanımı ile uzun dönem başarı oranları artırılabilir. Güncel literatür, retrograd dolgunun tedavi başarısında kritik rol oynadığını ve modern mikrocerrahi prensiplerinin cerrahi prognozu olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Bununla birlikte, tedavi planlaması bireyselleştirilmiş klinik değerlendirme gerektirir ve cerrahi başarı yalnızca teknik uygulamaya değil; lezyon özellikleri, restoratif durum ve biyolojik faktörler gibi çoklu değişkenlere bağlıdır. Bu nedenle apikal rezeksiyon, multidisipliner yaklaşım ve kanıta dayalı karar verme süreci çerçevesinde değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Abusrewil, S. M., McLean, W., & Scott, J. A. (2018). The Use of Bioceramics as Root-End Filling Materials in Periradicular Surgery: A Literature Review. *The Saudi Dental Journal, 30*(4), 273-282. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2018.07.004>
- Amador-Cabezalí, A., Pardal-Peláez, B., Quispe-López, N., Lobato-Carreño, M., Sanz-Sánchez, Á., & Montero, J. (2022). Influence of the Retrograde Filling Material on the Success of Periapical Surgery. Systematic Review and Meta-Analysis by Groups. *Coatings, 12*(8), 1140. <https://doi.org/10.3390/coatings12081140>
- Arslanparçası, H. F., & Edebal, T. H. (2025). *Farklı Kemik Greftlerinin Mta Esaslı Retrograd Dolguların Yüzey Mikrosertliğine Etkilerinin in Vitro Değerlendirilmesi*. Harran Üniversitesi.
- Bai, L., Hu, N., Yang, Q., Pu, D., Feng, X., Yue, Y., Xiao, W., Liu, R., Liu, L., & Zhou, X. (2025). Microapical Surgery of a Periapical Cyst Caused by Apical Ramification: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Medical Case Reports, 19*, 249. <https://doi.org/10.1186/s13256-025-05234-x>
- Barnaba, P., Rosa, A., Gargari, M., & Martelli, M. (2025). The Use of Bioceramics in Retrograde Apicectomy: A Systematic Review of Clinical Applications and Outcomes. *Australian Endodontic Journal: The Journal of the Australian Society of Endodontology Inc, 51*(2), 431-437. <https://doi.org/10.1111/aej.12960>
- Bhandari, S., & Patel, K. (2025). Surgical Endodontics. *British Dental Journal, 238*(7), 497-507. <https://doi.org/10.1038/s41415-025-8406-z>
- Britto, L. R., Katz, J., Guelmann, M., & Heft, M. (2003). Periradicular Radiographic Assessment in Diabetic and Control Individuals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 96*(4), 449-452. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(03\)00034-9](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(03)00034-9)
- Casino Alegre, A., Ramírez López, M., Monterde Hernández, M., Aranda Verdú, S., Rubio Climent, J., & Pallarés Sabater, A. (2025). Comparative Evaluation of the Intratubular Penetration Ability of Two Retrograde Obturation Techniques in Micro-Endodontic Surgical Procedure: An In Vitro Study with Confocal Laser Scanning Microscopy. *Dentistry Journal, 13*(11), 509. <https://doi.org/10.3390/dj13110509>
- Del Fabbro, M., Taschieri, S., Lodi, G., Banfi, G., & Weinstein, R. L. (2009). Magnification Devices for Endodontic Therapy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, (3)*, CD005969. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005969.pub2>

- Gundam, S., Patil, J., Venigalla, B. S., Yadanaparti, S., Maddu, R., & Gurrarn, S. R. (2014). Comparison of Marginal Adaptation of Mineral Trioxide Aggregate, Glass Ionomer Cement and Intermediate Restorative Material as Root-End Filling Materials, Using Scanning Electron Microscope: An in Vitro Study. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*, 17(6), 566-570. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.144606>
- Jadun, S., Monaghan, L., & Darcey, J. (2019). Endodontic Microsurgery. Part Two: Armamentarium and Technique. *British Dental Journal*, 227(2), 101-111. <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0516-z>
- Jain, A., Ponnappa, K. C., Yadav, P., Rao, Y., Relhan, N., Gupta, P., Choubey, A., & Bhardwaj, S. (2016). Comparison of the Root End Sealing Ability of Four Different Retrograde Filling Materials in Teeth with Root Apices Resected at Different Angles – An Invitro Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 10(1), ZC14-ZC17. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/15437.7042>
- Karamifar, K. (2020). Endodontic Periapical Lesion: An Overview on Etiology, Diagnosis and Current Treatment Modalities. *European Endodontic Journal*. <https://doi.org/10.14744/ej.2020.42714>
- Krastev, B., & Filipov, I. (2020). Periapical Surgery. Epidemiology, Indications and Contraindications. Review. *Journal of IMAB – Annual Proceeding Scientific Papers*, 26(2), 3114-3121. <https://doi.org/10.5272/jimab.2020262.3114>
- Kruse, C., Spin-Neto, R., Christiansen, R., Wenzel, A., & Kirkevang, L.-L. (2016). Periapical Bone Healing after Apicectomy with and without Retrograde Root Filling with Mineral Trioxide Aggregate: A 6-year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Endodontics*, 42(4), 533-537. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.01.011>
- Namaei Ghasemi, S., Kheradmand, Z., Moushekhian, S., & Ghasemi, Z. (2025). Apical Surgery of a Maxillary Left Central Tooth Using NeoPutty After Retreatment Failure: A Case Report. *Clinical Case Reports*, 13(10), e71220. <https://doi.org/10.1002/ccr3.71220>
- Ng, Y.-L., & Gulabivala, K. (2023). Factors That Influence the Outcomes of Surgical Endodontic Treatment. *International Endodontic Journal*, 56(S2), 116-139. <https://doi.org/10.1111/iej.13896>
- Palma, P. J., Marques, J. A., Casau, M., Santos, A., Caramelo, F., Falacho, R. I., & Santos, J. M. (2020). Evaluation of Root-End Preparation with Two Different Endodontic Microsurgery Ultrasonic Tips. *Biomedicines*, 8(10), 383. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100383>
- Paños-Crespo, A., Sánchez-Torres, A., & Gay-Escoda, C. (2021). Retrograde Filling Material in Periapical Surgery: A Systematic Review. *Medicina Oral*,

Patología Oral y Cirugía Bucal, 26(4), e422-e429.

<https://doi.org/10.4317/medoral.24262>

- Patil, S. A., Shivanand, S., Rizwan, R., Sirigiri, M. K. R., Uppalapati, P., Chohan, H., & Gaur, A. (2025). Postoperative Pain and Healing in Patients Undergoing Apicoectomy: A Comparative Study of Techniques. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 17(Suppl 3), S2341-S2343. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_1463_24
- Purdaş, Ş. N. K. (2012). *Üst Çene Birinci Büyük Azı Dişlerinde Konik Hüzmeli Bilgisayarlı Tomografi Yardımlı Endodontik Cerrahi*. Çukurova Üniversitesi.
- S, A., Azhar, S., Manan, R., Bansal, N., Singh, D., & Chauhan, B. (2023). Comparison of the Microleakages of Four Root-End Filling Materials: An In Vitro Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.40461>
- Salah, H. M., Hashem, A. A. R., Mustafa, T., Soliman, A. H., Khallaf, M., & Haddadeen, H. (2024). The Impact of Root End Filling Material Type and the Application of Bone Graft on Healing of Periapical Tissues After Endodontic Microsurgery (a Clinical Randomized Controlled Trial). *Scientific Reports*, 14(1), 25378. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66033-w>
- Shinbori, N., Grama, A. M., Patel, Y., Woodmansey, K., & He, J. (2015). Clinical Outcome of Endodontic Microsurgery That Uses EndoSequence BC Root Repair Material as the Root-End Filling Material. *Journal of Endodontics*, 41(5), 607-612. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.12.028>
- Starkey, D. L., Anderson, R. W., & Pashley, D. H. (1993). An Evaluation of the Effect of Methylene Blue Dye pH on Apical Leakage. *Journal of Endodontics*, 19(9), 435-439. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)80529-7](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)80529-7)
- Stueland, H., Ørstavik, D., & Handal, T. (2023). Treatment Outcome of Surgical and Non-Surgical Endodontic Retreatment of Teeth with Apical Periodontitis. *International Endodontic Journal*, 56(6), 686-696. <https://doi.org/10.1111/iej.13914>
- Taschieri, S., Del Fabbro, M., Testori, T., Francetti, L., & Weinstein, R. (2006). Endodontic Surgery Using 2 Different Magnification Devices: Preliminary Results of a Randomized Controlled Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 64(2), 235-242. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.10.033>
- Tsesis, I., Faivishevsky, V., Kfir, A., & Rosen, E. (2009). Outcome of Surgical Endodontic Treatment Performed by a Modern Technique: A Meta-analysis

of Literature. *Journal of Endodontics*, 35(11), 1505-1511.
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.07.025>

Tso, K.-Y., Wu, Y.-H., Tsai, Y.-W., Lin, Y.-S., & Chiu, W.-C. (2024). Endodontic Apical Surgery with Novel Endoscope: Three-Case Series. *Australian Endodontic Journal: The Journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, 50(3), 674-686. <https://doi.org/10.1111/aej.12869>

Valois, C. R. A., & Costa, E. D. (2004). Influence of the Thickness of Mineral Trioxide Aggregate on Sealing Ability of Root-End Fillings in Vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 97(1), 108-111. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(03\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(03)00359-7)

Velvart, P., & Peters, C. I. (2005). Soft Tissue Management in Endodontic Surgery. *Journal of Endodontics*, 31(1), 4-16.
<https://doi.org/10.1097/01.DON.000014532.08454.5c>

Von Arx, T. (2011). Apical Surgery: A Review of Current Techniques and Outcome. *The Saudi Dental Journal*, 23(1), 9-15.
<https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2010.10.004>



BÖLÜM 51

Konvansiyonel ve Minimal İnvaziv Endodontik Giriş Kaviteleri: Kırılma Direnci Üzerine Etkiler

Ecem Erden Bozdağ¹

Giriş

Endodontik giriş kavitesi Amerikan Endodonti Derneği'nin tarafından; temizleme, şekillendirme ve obturasyon amacıyla kök kanal sistemine giriş sağlamak için dişte hazırlanan açıklık/giriş kavitesi olarak tanımlanmaktadır (American Association of Endodontists, 2020). Endodontik tedavinin başarıya ulaşmasında kritik aşamalardan biri, kök kanal sistemine erişim sağlamak için giriş kavitesinin hazırlanmasıdır.

Geleneksel endodontik kavite tasarımı, farklı diş grupları için uzun yıllardır temel hatlarıyla korunmuş; zaman içinde yalnızca sınırlı düzeyde uyarlamalar yapılmıştır (Ilan Rotstein & John I. Ingle, 2019). Giriş kavitesi hazırlığının temel hedefleri; mevcutsa çürük dokunun tamamen uzaklaştırılması, mümkün olduğunca sağlam diş dokusunun korunması, pulpa odasının tavanının kaldırılarak pulpa odasının tam olarak açığa çıkarılması, kural pulpa dokusunun (vital ya da nekrotik) bütünüyle temizlenmesi, tüm kök kanal ağzlarının saptanması ve kök kanalına düz/doğrudan bir erişim hattının oluşturulmasıdır (Berman & Hargreaves, 2020). Kök kanalı boyunca kanal aletlerinin, irigasyon solüsyonlarının ve kanal içi medikamentlerin engelsiz biçimde ilerleyebilmesi için düz bir erişim hattı gereklidir. Bu erişim sağlanırken amaç, dişin yapısal bütünlüğünü mümkün olduğunca koruyacak şekilde en az doku kaybıyla çalışmaktır (Ilan Rotstein & John I. Ingle, 2019).

Konvansiyonel endodontik giriş kavitesi, önceden belirlenmiş kavite sınırları, büyük ölçüde endodontik ekipman ve teknik olanakların sınırlılığı nedeniyle, uzun yıllar boyunca neredeyse hiç değişmeden uygulanmıştır (Silva et al., 2022). Buna karşılık, son yirmi yılda endodontide yaşanan belirgin teknolojik gelişmeler (şekillendirmede metalurji, tasarım ve kinematik, görüntüleme konik ışınli bilgisayarlı tomografi, optikte yüksek aydınlatmalı operasyon mikroskopları, yardımcı irigasyon sistemlerinde vb.); kök kanalı tedavisinin biyolojik ve teknik prensiplerinden ödün vermeden daha küçük hacimli giriş kavitelerinin hazırlanabilmesini mümkün kılmıştır (Bóveda & Kishen, 2015). Bu kapsamda

¹ Uzm. Dt., İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti AD, İstanbul, Türkiye, ORCID: 0000-0003-4443-046X

minimal invaziv konsept, güncel giriş kavitesi tasarımlarının tanımları ve bu tasarımların dişlerin kırılma direnci üzerindeki etkileri mevcut literatür verileri doğrultusunda ele alınacaktır.

1. Minimal İnvaziv Konsept

Giriş kavitesi hazırlığında minimal invaziv konseptler ilk olarak 2010'da Clark ve Khademi tarafından yayınlanmıştır (D. Clark & J. Khademi, 2010). Minimal invaziv konseptlerde amaç dişin mekanik stabilitesini ve kırılma direncini koruyarak uzun süreli hayatta kalma ve fonksiyon sağlamaktır. Clark ve Khademi, geleneksel giriş kavitesi yaklaşımının kök kanal tedavili dişlerin uzun dönem sonuçlarını olumsuz etkileyebileceğini öne sürerek bu yaklaşımın temel varsayımlarını eleştirmiştir. Bu çerçevede, pulpa odası tavanının bütünüyle kaldırılması ve kanallara düz/doğrudan erişim oluşturulması gibi klasik prensiplerin geçerliliği yeniden değerlendirilmiştir. Konvansiyonel giriş kavitelere alternatif olarak, pulpa odası tavanının olabildiğince muhafaza edilmesini ve periservikal dentin bölgesindeki doku kaybının sınırlandırılmasını amaçlayan farklı bir giriş kavitesi tasarımı tanımlamışlardır. Periservikal dentin; kretal kemik düzeyinin yaklaşık 4 mm üzerinde ve 4 mm altında yer alan, teorik olarak oklüzal kuvvetlerin köke aktarımı ve kuvvetlerin dengelenmesinde etkili olduğu kabul edilen dentin zonu olarak ifade edilir (Bóveda & Kishen, 2015; D. Clark & J. Khademi, 2010; Gluskin et al., 2014). Periservikal dentinin korunması açısından en güvenli yaklaşım, pulpa odası tavanını tamamen kaldırmak yerine belirli ölçüde muhafaza etmektir; bu sayede tüberkül (cusp) fleksiyonunun azalabileceği ileri sürülmüştür (D. Clark & J. Khademi, 2010).

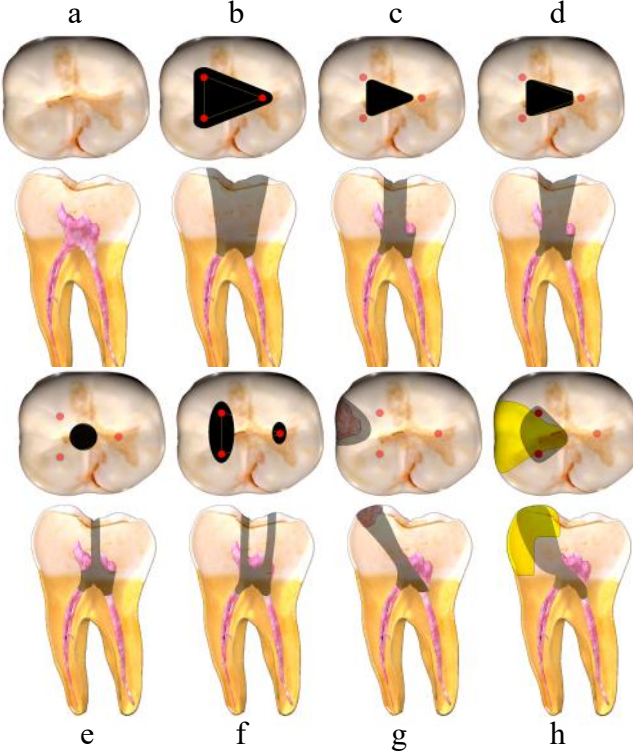
Geleneksel yaklaşımdan farklı olarak minimal giriş kaviteleri, belirli geometrik formlara dayanır ve diş dokusu yerine öncelikle restoratif materyalin uzaklaştırılmasını; dentine kıyasla mineyle ilgili düzenlemelerin önceliklendirilmesini ve oklüzal bölgeden daha sınırlı doku kaldırılmasıyla periservikal dentinin korunmasını hedefler (Silva et al., 2022). Bu yaklaşımın uygulanabilirliği ise ileri teknolojik araçların desteğiyle mümkün olmaktadır. Bununla birlikte, bu kavite tasarımları kök kanallarının irigasyonunu, şekillendirmesini ve obturasyonunu kısıtlayabilir. Ayrıca gereğinden küçük hazırlanan bir giriş kavitesi, endodontik tedavi sırasında prosedürel hataların görülme olasılığını artırır (Sabeti et al., 2018).

2. Endodontik Giriş Kavitesi Tasarımları

Silva ve ark. (Silva, Pinto, et al., 2020), giriş kavitesi tasarımlarına ilişkin farklı terminolojileri ortak bir çerçevede birleştirmek amacıyla yeni bir sınıflandırma önermiş ve bu terimleri tanımlamıştır.

a. Konvansiyonel Giriş Kavitesi

Posterior dişlerde pulpa odasının tavanı tamamen kaldırıldıktan sonra, kanal ağzlarına düz hat erişim sağlanacak şekilde aksiyel duvarlar düzgün ve dışa doğru açılan (diverjan) biçimde hazırlanır; böylece tüm kanal ağzları kavitenin dış sınırları içinde görülebilir (Şekil 1-b). Anterior dişlerde ise düz hat erişim; pulpa odası tavanı ve pulpa boynuzlarının uzaklaştırılması, dentindeki lingual omuzun kaldırılması ve giriş kavitesinin insizal kenara doğru uzatılmasıyla elde edilir (Levin, 1967).



Şekil 1. Posterior dişlerde giriş kavitesi tasarımlarına yönelik sınıflandırma: giriş kavitesi açılmamış (a), konvansiyonel giriş kavitesi (b), konservatif giriş kavitesi (c), diverjan duvarlı konservatif giriş kavitesi (d), ultra-konservatif giriş kavitesi (e), kanal ağzlarına yönlendirilmiş giriş kavitesi (f), çürük odaklı giriş kavitesi (g) ve restorasyon odaklı giriş kavitesi (h). (Silva, Pinto, et al., 2020)

b. Konservatif Giriş Kavitesi

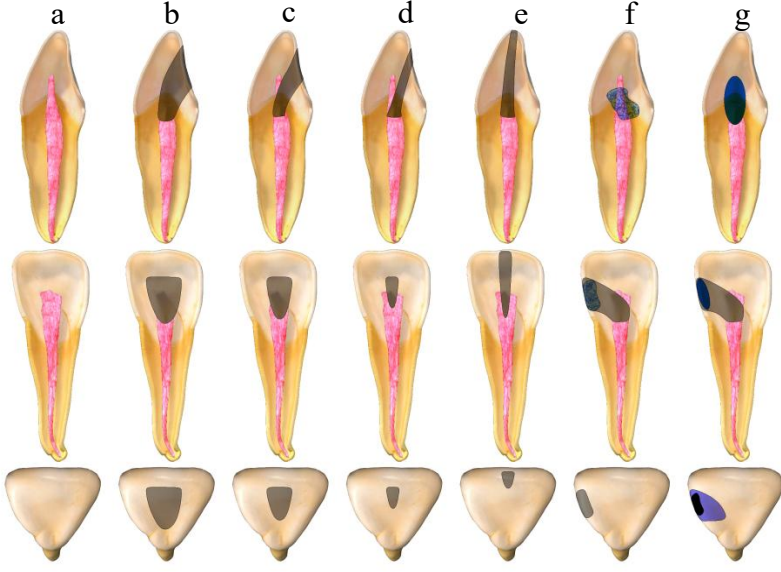
Posterior dişlerde giriş kavitesi preparasyonu genellikle okluzal yüzeyin santral fossasından başlatılır ve aksiyel duvarlar okluzale doğru hafifçe içe yaklaşan (konverjan) bir formda ilerletilir. Kavite, kanal ağızları saptanacak ölçüde gerektiği kadar genişletilir ve bu sırada pulpa odası tavanının bir kısmı korunur (D. Clark & J. Khademi, 2010; D. Clark & J. A. Khademi, 2010)(Şekil 1-c). Bu giriş kavitesi, bazı uygulamalarda duvarların dışa açıldığı (diverjan) bir alternatifle de hazırlanabilir (Roperto et al., 2019)(Şekil 1-d). Anterior dişlerde ise lingual/palatinal yüzeyde giriş noktası singulumdan insizal kenara doğru kaydırılır; küçük, üçgen ya da oval biçimli bir kavite oluşturularak pulpa boynuzları ve periservikal dentin mümkün olan en yüksek düzeyde korunmaya çalışılır (Vieira et al., 2020).

c. Ultra-konservatif Giriş Kavitesi

“Ninja” erişim olarak da bilinen bu yaklaşımda kavite, konservatif endodontik giriş kavitesinde tarif edilen şekilde başlatılır; ancak ilave genişletmeler yapılmadan pulpa odası tavanı mümkün olan en yüksek düzeyde korunacak biçimde sınırlı tutulur (Plotino et al., 2017)(Şekil 1-e). Anterior dişlerde ise, kuronun lingual yüzünde aşınma (atrizyon) veya belirgin derin bir konkavite bulunduğu durumlarda giriş, dişin uzun eksenine paralel olacak şekilde insizal kenarın orta bölümünden yapılabilir.

d. Kanal Ağızlarına Yönlendirilmiş Giriş Kavitesi

Bu tasarım, çok köklü dişlerde her bir kökün kanal ağızlarına ulaşmak için iki ya da daha fazla küçük giriş kavitesi hazırlanırken, bu kaviteler arasındaki dentin köprüsünün korunmasını hedefler. Örneğin mandibular molarlarda, mezial ve distal kanallara erişim sağlamak amacıyla birbirinden ayrı iki veya üç bağımsız küçük kavite oluşturulabilir (Neelakantan et al., 2018)(Şekil 1-f).



Şekil 2. Anterior dişlerde giriş kavitesi tasarımlarına yönelik sınıflandırma: giriş kavitesi açılmamış (a), konvansiyonel giriş kavitesi (b), konservatif giriş kavitesi (c), diverjan duvarlı konservatif giriş kavitesi (d), ultra-konservatif giriş kavitesi (e), kanal ağızlarına yönlendirilmiş giriş kavitesi (f), çürük odaklı giriş kavitesi (g) ve restorasyon odaklı giriş kavitesi (h). (Silva, Pinto, et al., 2020)

e. Çürük Odaklı Giriş Kavitesi

Pulpa odasına erişim, çürük dokunun uzaklaştırılması üzerinden planlanır ve bunun dışında kalan tüm diş dokuları mümkün olduğunca korunur. Bu yaklaşımda “soffit” olarak adlandırılan yapı da muhafaza edilmeye çalışılır; soffit, mimaride tavanın alt yüzeyi veya tavan-duvar birleşim bölgesi gibi bir elemanın “alt yüzünü ifade eden terimden uyarlanmıştır (Clark et al., 2013)(Şekil 1-g).

f. Restorasyon Odaklı Giriş Kavitesi

Çürüğü olmayan, restorasyonlu dişlerde pulpa odasına erişim; mevcut restorasyonların tamamen ya da kısmen kaldırılması yoluyla sağlanır ve bu sırada geride kalan diş dokusunun mümkün olan en yüksek oranda korunması hedeflenir (Silva et al., 2022)(Şekil 1-h).

3. Kırılma Dayanımı

Kök kanal tedavili dişlerde kök kırığı gelişimi tek bir nedene bağlanamayacak kadar karmaşık ve çok faktörlüdür. Kırık riskinin; dişin anatomik özellikleri ile tedavi sırasında oluşabilecek iatrojenik etkilerin birlikte rol oynamasıyla arttığı bildirilmiştir. Aşırı kanal preparasyonu, post boşluğu açılması ve post yerleştirilmesi, kanal sayısı, istmus varlığı ve kökün boyutsal özellikleri gibi etmenler kök kırığı olasılığını etkileyebilir (A. Versiani et al., 2015; Tsesis et al.,

2006). Bu değişkenlerin büyük bir kısmının, temelinde aşırı dentin kaybı ile ilişkili olduğu ve dentinin gereğinden fazla uzaklaştırılmasının kök kırığı riskini artıran ortak bir mekanizma oluşturduğu ifade edilmektedir (Kishen, 2015; Tsesis et al., 2006; Wang et al., 2020).

Endodontide minimal invaziv yaklaşım, giriş kavitesi hazırlığı sırasında dentin korunmasını; kök kanal tedavili dişlerin uzun dönem fonksiyonunu ve ağızda kalımını desteklemede kritik olduğu varsayımı üzerine kurulmuştur (D. Clark & J. A. Khademi, 2010). Minimal invaziv giriş yaklaşımı bazı deneyimli klinisyenler tarafından benimsenmiş olsa da bu yaklaşımın dişlerin kırılma direnci üzerindeki etkisine ilişkin kanıtlar sınırlıdır (Silva et al., 2022).

Minimal invaziv tasarımla hazırlanan giriş kavitelerinin konvansiyonel giriş kavitesine kıyasla daha yüksek kırılma direnci sağladığını bildiren çalışmalar bulunmasına karşın (Abou-Elnaga et al., 2019; Karobari et al., 2021; Krishan et al., 2014; Makati et al., 2018; Plotino et al., 2017; Saberi et al., 2020; Santosh et al., 2021), çalışmaların büyük çoğunluğu gruplar arasında anlamlı bir fark saptamamıştır (Augusto et al., 2020; Barbosa et al., 2020; Chlup et al., 2017; Corsentino et al., 2018; Ivanoff et al., 2017; Lima et al., 2021; Maske et al., 2021; Moore et al., 2016; Pereira et al., 2021; Roperto et al., 2019; Rover et al., 2017; Rover et al., 2020; Sabeti et al., 2018; Silva, Oliveira, et al., 2020; Spicciarelli et al., 2020; Xia et al., 2020). Bu çelişkili sonuçların, çalışmalar arasında kullanılan deneysel protokollerdeki farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir; nitekim bazı araştırmalarda yöntemsel çeşitlilik arttıkça bulguların doğrudan karşılaştırılabilirliği de azalabilmektedir (Silva et al., 2022).

Krishan ve ark.'nın 2014 yılında yayımladığı çalışmada kesici, premolar ve molar dişlerde konservatif giriş kavitesi ile konvansiyonel giriş kavitesi karşılaştırılmıştır. Bulgular, kesici dişlerde gruplar arasında belirgin bir fark göstermemekle birlikte; premolar ve molar gruplarında konservatif giriş kavitesi uygulanan örneklerin kırılma direncinin sırasıyla yaklaşık 1,8 ve 2,5 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Krishan et al., 2014).

Moore ve ark. (2016) benzer araştırma sorusunu restore edilmiş maksiller molarlar üzerinde tekrar ele almış ve endodontik giriş kavitesi açılan dişlerin kırılma direncinin sağlam molarlara kıyasla tutarlı biçimde daha düşük olduğunu bildirmiştir (Moore et al., 2016). Ancak restorasyon sonrası değerlendirilen maksiller molarlarda konservatif giriş kavitesi yaklaşımı kırılma direncini anlamlı düzeyde artırmamış; konservatif ve konvansiyonel giriş kavitesi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, karşılaştırmanın yalnızca konvansiyonel ve konservatif giriş kavitesi tasarımlarıyla sınırlı olduğu; ayrıca restorasyonun

varlığı/yokluğunun, kırılma direnci sonuçlarının klinik yorumlanmasında belirleyici bir değişken olabileceği anlaşılmaktadır.

Plotino ve ark. (2017), konvansiyonel, konservatif ve ultra-konservatif giriş kavitelerinin kırılma direnci üzerindeki etkisini maksiller ve mandibular premolar ile molar dişlerde değerlendirmiş; kontrol grubuyla birlikte örnekleri dört gruba ayırmıştır. Çalışmada konvansiyonel giriş kavitesi tüm gruplar içinde en düşük kırılma direncini göstermiş, konservatif ve ninja giriş kaviteleri arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca kontrol grubuna kıyasla giriş kavitesi hazırlanan gruplarda restore edilemeyen kırık paternlerinin daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir.

2017 yılında yayımlanan bir başka çalışmada, 30 maksiller molarda konvansiyonel ve konservatif giriş kaviteleri karşılaştırılmıştır (Rover et al., 2017). Çalışma, tedavinin üç farklı klinik aşamada yürütülmesiyle (büyütmesiz, dental mikroskop altında ve dental mikroskop ve ultrasonik aktivasyon ile) giriş kavitesi tasarımının kırılma direncine ve kanal ağızlarının saptanmasına olası etkilerini değerlendirmiştir. Bulgulara göre iki kavite tasarımı arasında kırılma direnci açısından anlamlı fark saptanmamış; buna karşın konservatif giriş kavitesinde büyütmesiz ve yalnız mikroskop kullanılan aşamalarda konvansiyonel kaviteye kıyasla daha az kanal tespiti yapılmıştır.

Corsentino ve ark. (2018), giriş kavitesi tasarımını daha kapsamlı bir çerçevede değerlendirerek konvansiyonel, konservatif ve kanal ağızlarına yönlendirilmiş giriş kavitelerine ek olarak, örnekleri kalan duvar sayısına göre de sınıflandırmıştır. Her kavite tasarımında duvarları intakt olan, 3 duvar kalan ve 2 duvar kalan örnekler oluşturularak toplam dokuz grup üzerinden kırılma direnci analizi yapılmıştır. Çalışma sonuçlarında giriş kaviteleri grupları arasında kırılma direnci açısından anlamlı fark saptanmamış; buna karşılık özellikle mezial ve distal duvarın birlikte kaybı kırılma direncini belirgin biçimde azaltmıştır. Ayrıca iki duvar kaybının, giriş kavitesi tipine kıyasla kırılma direnci üzerinde daha güçlü bir olumsuz etki oluşturduğu gösterilmiş; bu bulgu, çürük ve/veya eski restorasyonların kaldırılmasından sonra kalan diş dokusu miktarının kırılma direncini belirleyen temel değişkenlerden biri olabileceğini düşündürmüştür (Corsentino et al., 2018).

2021 tarihli bir çalışmada 40 mandibular molar kontrol, konvansiyonel, konservatif ve kanal ağızlarına yönlendirilmiş giriş kavitesi olacak şekilde dört gruba ayrılmış; kırılma testi öncesinde örnekler ağız içi sıcaklık değişimlerini taklit eden termosiklüs işlemine tabi tutulmuştur. Sonrasında yapılan dinamik/statik çok eksenli yükleme testlerinde konvansiyonel giriş kavitesi grubu en düşük kırılma direncini göstermiş, konservatif ve Truss grupları arasında

anlamli fark bulunmamıştır; ayrıca restore edilemeyen kırıklar en sık konvansiyonel grupta izlenmiştir (Santosh et al., 2021).

Sonuç

Bu laboratuvar verileri birlikte değerlendirildiğinde, deneysel bulgular ile klinik sonuçlar arasında bir uyum problemi olabileceği; bir yandan deneysel yöntemlerin tutarlılık ve standardizasyon açısından sınırlı kaldığı, diğer yandan klinik kanıtın hâlen yetersiz olduğu ileri sürülebilir. Örneklerin uygun biçimde standardize edilmemesi ve hazırlık süreçlerindeki çeşitlilik nedeniyle, materyal ve teknikleri güvenilir biçimde sıralayabilecek/karşılaştırabilecek doğrulanmış bir modelin oluşturulmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle, çelişkili bulgular ve metodolojik zayıflıklar göz önünde bulundurularak, giriş kavitesi preparasyonunun kırılma direncine etkisini daha net ortaya koymak için daha iyi kontrollü, iyi tasarlanmış *ex vivo* çalışmalar ve yenilikçi metodolojik yaklaşımlara ihtiyaç vardır (Silva et al., 2022).

Metodolojik değerlendirme açısından, minimal invaziv giriş kavitesine ilişkin bilgi birikiminin büyük ölçüde laboratuvar çalışmalarına dayanması nedeniyle, sonuçların kliniğe aktarımında temkinli olunmalıdır; özellikle de ideal deney tasarımının henüz netleşmemiş olduğu hatırlanmalıdır. Ayrıca, deney modellerinin temel amacının klinik koşulları birebir taklit etmek olduğu yönündeki algının sorunlu olduğu vurgulanır; çünkü klinik koşullar laboratuvar çalışmalarıyla bütünüyle yeniden üretilemez. Bunun yerine, araştırılan değişkenin (bu bağlamda minimal giriş kavitelerinin doğrudan etkisi) izole edilebilmesi için olası yanlılık kaynaklarının tanımlanması ve kontrol edilmesi esastır. Bu amaçla örneklem büyüklüğü, örneklerin saklanması, örnek seçim kriterleri, kullanılan analiz yöntemi, veri işleme ve yorumlama gibi temel tasarım unsurlarının özenle planlanması gerektiği ifade edilmektedir (Van Meerbeek et al., 2010).

Kaynaklar

- A. Versiani, M., Souza, E., & De-Deus, G. (2015). Critical appraisal of studies on dentinal radicular microcracks in endodontics: methodological issues, contemporary concepts, and future perspectives. *Endodontic Topics*, 33(1), 87–156. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/etp.12091>
- Abou-Elnaga, M. Y., Alkhawas, M. A. M., Kim, H. C., & Refai, A. S. (2019). Effect of Truss Access and Artificial Truss Restoration on the Fracture Resistance of Endodontically Treated Mandibular First Molars. *J Endod*, 45(6), 813–817. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.02.007>
- American Association of Endodontists. (2020). Glossary of Endodontic Terms. In *Glossary of Endodontic Terms*. <https://www.aae.org/specialty/clinical-resources/glossary-endodontic-terms/>
- Augusto, C. M., Barbosa, A. F. A., Guimaraes, C. C., Lima, C. O., Ferreira, C. M., Sassone, L. M., & Silva, E. (2020). A laboratory study of the impact of ultraconservative access cavities and minimal root canal tapers on the ability to shape canals in extracted mandibular molars and their fracture resistance. *Int Endod J*, 53(11), 1516–1529. <https://doi.org/10.1111/iej.13369>
- Barbosa, A. F. A., Silva, E., Coelho, B. P., Ferreira, C. M. A., Lima, C. O., & Sassone, L. M. (2020). The influence of endodontic access cavity design on the efficacy of canal instrumentation, microbial reduction, root canal filling and fracture resistance in mandibular molars. *Int Endod J*, 53(12), 1666–1679. <https://doi.org/10.1111/iej.13383>
- Berman, L. H., & Hargreaves, K. M. (2020). *Cohen's Pathways of the Pulp - E-Book: Cohen's Pathways of the Pulp - E-Book*. Elsevier.
- Bóveda, C., & Kishen, A. (2015). Contracted endodontic cavities: the foundation for less invasive alternatives in the management of apical periodontitis. *Endodontic Topics*, 33(1), 169–186. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/etp.12088>
- Chlup, Z., Žižka, R., Kania, J., & Přibyl, M. (2017). Fracture behaviour of teeth with conventional and mini-invasive access cavity designs. *Journal of the European Ceramic Society*, 37. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2017.03.025>
- Clark, D., & Khademi, J. (2010). Modern molar endodontic access and directed dentin conservation. *Dent Clin North Am*, 54(2), 249–273. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.01.001>
- Clark, D., Khademi, J., & Herbranson, E. (2013). Fracture resistant endodontic and restorative preparations. *Dent Today*, 32(2), 118, 120–113.

- Clark, D., & Khademi, J. A. (2010). Case studies in modern molar endodontic access and directed dentin conservation. *Dent Clin North Am*, 54(2), 275–289. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.01.003>
- Corsentino, G., Pedulla, E., Castelli, L., Liguori, M., Spicciarelli, V., Martignoni, M., Ferrari, M., & Grandini, S. (2018). Influence of Access Cavity Preparation and Remaining Tooth Substance on Fracture Strength of Endodontically Treated Teeth. *J Endod*, 44(9), 1416–1421. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.05.012>
- Gluskin, A. H., Peters, C. I., & Peters, O. A. (2014). Minimally invasive endodontics: challenging prevailing paradigms. *Br Dent J*, 216(6), 347–353. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.201>
- Ilan Rotstein, D., & John I. Ingle, D. (2019). *Ingle's Endodontics*. PMPH USA, Limited.
- Ivanoff, C., Marchesan, M., Andonov, B., Hottel, T., Dandarov, Y., Mandova, S., & Iftikhar, H. (2017). Fracture resistance of mandibular premolars with contracted or traditional endodontic access cavities and class II temporary composite restorations. *Endodontic Practice Today*, 11, 7–14.
- Karobari, M., Aziz, A., Makandar, S., Nik Abdul Ghani, N. R., Halim, M. S., & Noorani, T. (2021). Fracture Resistance of Teeth with Truss Endodontic Access: An In Vitro Study and Literature Review. *European Journal of General Dentistry*, 10, 44–49. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1732780>
- Kishen, A. (2015). Biomechanics of fractures in endodontically treated teeth. *Endodontic Topics*, 33(1), 3–13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/etp.12089>
- Krishan, R., Paque, F., Ossareh, A., Kishen, A., Dao, T., & Friedman, S. (2014). Impacts of conservative endodontic cavity on root canal instrumentation efficacy and resistance to fracture assessed in incisors, premolars, and molars. *J Endod*, 40(8), 1160–1166. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.12.012>
- Levin, H. J. (1967). Access cavities. *Dent Clin North Am*, 701–710.
- Lima, C. O., Barbosa, A. F. A., Ferreira, C. M., Ferretti, M. A., Aguiar, F. H. B., Lopes, R. T., Fidel, S. R., & Silva, E. (2021). Influence of ultraconservative access cavities on instrumentation efficacy with XP-endo Shaper and Reciproc, filling ability and load capacity of mandibular molars subjected to thermomechanical cycling. *Int Endod J*, 54(8), 1383–1393. <https://doi.org/10.1111/iej.13525>
- Makati, D., Shah, N. C., Brave, D., Singh Rathore, V. P., Bhadra, D., & Dedania, M. S. (2018). Evaluation of remaining dentin thickness and fracture resistance of conventional and conservative access and biomechanical preparation in

- molars using cone-beam computed tomography: An in vitro study. *J Conserv Dent*, 21(3), 324–327. https://doi.org/10.4103/JCD.JCD_311_17
- Maske, A., Weschenfelder, V. M., Soares Grecca Vilella, F., Burnett Junior, L. H., & de Melo, T. A. F. (2021). Influence of access cavity design on fracture strength of endodontically treated lower molars. *Aust Endod J*, 47(1), 5–10. <https://doi.org/10.1111/aej.12446>
- Moore, B., Verdelis, K., Kishen, A., Dao, T., & Friedman, S. (2016). Impacts of Contracted Endodontic Cavities on Instrumentation Efficacy and Biomechanical Responses in Maxillary Molars. *J Endod*, 42(12), 1779–1783. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.08.028>
- Neelakantan, P., Khan, K., Hei Ng, G. P., Yip, C. Y., Zhang, C., & Pan Cheung, G. S. (2018). Does the Orifice-directed Dentin Conservation Access Design Debride Pulp Chamber and Mesial Root Canal Systems of Mandibular Molars Similar to a Traditional Access Design? *J Endod*, 44(2), 274–279. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.10.010>
- Pereira, R. D., Leoni, G. B., Silva-Sousa, Y. T., Gomes, E. A., Dias, T. R., Brito-Junior, M., & Sousa-Neto, M. D. (2021). Impact of Conservative Endodontic Cavities on Root Canal Preparation and Biomechanical Behavior of Upper Premolars Restored with Different Materials. *J Endod*, 47(6), 989–999. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2021.03.009>
- Plotino, G., Grande, N. M., Isufi, A., Ioppolo, P., Pedulla, E., Bedini, R., Gambarini, G., & Testarelli, L. (2017). Fracture Strength of Endodontically Treated Teeth with Different Access Cavity Designs. *J Endod*, 43(6), 995–1000. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.01.022>
- Roperto, R., Sousa, Y. T., Dias, T., Machado, R., Perreira, R. D., Leoni, G. B., Palma-Dibb, R. G., Rodrigues, M. P., Soares, C. J., Teich, S., & Sousa-Neto, M. D. (2019). Biomechanical behavior of maxillary premolars with conservative and traditional endodontic cavities. *Quintessence Int*, 50(5), 350–356. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a42369>
- Rover, G., Belladonna, F. G., Bortoluzzi, E. A., De-Deus, G., Silva, E., & Teixeira, C. S. (2017). Influence of Access Cavity Design on Root Canal Detection, Instrumentation Efficacy, and Fracture Resistance Assessed in Maxillary Molars. *J Endod*, 43(10), 1657–1662. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.05.006>
- Rover, G., de Lima, C. O., Belladonna, F. G., Garcia, L. F. R., Bortoluzzi, E. A., Silva, E., & Teixeira, C. S. (2020). Influence of minimally invasive endodontic access cavities on root canal shaping and filling ability, pulp chamber cleaning and fracture resistance of extracted human mandibular incisors. *Int Endod J*, 53(11), 1530–1539. <https://doi.org/10.1111/iej.13378>

- Saberi, E. A., Pirhaji, A., & Zabetiyan, F. (2020). Effects of Endodontic Access Cavity Design and Thermocycling on Fracture Strength of Endodontically Treated Teeth. *Clin Cosmet Investig Dent*, 12, 149–156. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S236815>
- Sabeti, M., Kazem, M., Dianat, O., Bahrololumi, N., Beglou, A., Rahimipour, K., & Dehnavi, F. (2018). Impact of Access Cavity Design and Root Canal Taper on Fracture Resistance of Endodontically Treated Teeth: An Ex Vivo Investigation. *J Endod*, 44(9), 1402–1406. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.05.006>
- Santosh, S. S., Ballal, S., & Natanasabapathy, V. (2021). Influence of Minimally Invasive Access Cavity Designs on the Fracture Resistance of Endodontically Treated Mandibular Molars Subjected to Thermocycling and Dynamic Loading. *J Endod*, 47(9), 1496–1500. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2021.06.020>
- Silva, E., De-Deus, G., Souza, E. M., Belladonna, F. G., Cavalcante, D. M., Simoes-Carvalho, M., & Versiani, M. A. (2022). Present status and future directions - Minimal endodontic access cavities. *Int Endod J*, 55 Suppl 3, 531–587. <https://doi.org/10.1111/iej.13696>
- Silva, E., Oliveira, V. B., Silva, A. A., Belladonna, F. G., Prado, M., Antunes, H. S., & De-Deus, G. (2020). Effect of access cavity design on gaps and void formation in resin composite restorations following root canal treatment on extracted teeth. *Int Endod J*, 53(11), 1540–1548. <https://doi.org/10.1111/iej.13379>
- Silva, E., Pinto, K. P., Ferreira, C. M., Belladonna, F. G., De-Deus, G., Dummer, P. M. H., & Versiani, M. A. (2020). Current status on minimal access cavity preparations: a critical analysis and a proposal for a universal nomenclature. *Int Endod J*, 53(12), 1618–1635. <https://doi.org/10.1111/iej.13391>
- Spicciarelli, V., Marruganti, C., Marzocco, D., Martignoni, M., Ounsi, H., & Grandini, S. (2020). Influence of Endodontic Access Cavity Design on Fracture Strength of Maxillary Incisors and Premolars and on Fatigue Resistance of Reciprocating Instruments. *Frontiers in Dentistry*. <https://doi.org/10.3389/fdmed.2020.575010>
- Tsesis, I., Tamse, A., Lustig, J., & Kaffe, I. (2006). [Vertical root fractures in endodontically treated teeth part I: clinical and radiographic diagnosis]. *Refuat Hapeh Vehashinayim (1993)*, 23(1), 13–17, 68.
- Van Meerbeek, B., Peumans, M., Poitevin, A., Mine, A., Van Ende, A., Neves, A., & De Munck, J. (2010). Relationship between bond-strength tests and clinical outcomes. *Dent Mater*, 26(2), e100–121. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.11.148>

- Vieira, G. C. S., Perez, A. R., Alves, F. R. F., Provenzano, J. C., Mdala, I., Siqueira, J. F., Jr., & Rocas, I. N. (2020). Impact of Contracted Endodontic Cavities on Root Canal Disinfection and Shaping. *J Endod*, *46*(5), 655–661. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.02.002>
- Wang, Q., Liu, Y., Wang, Z., Yang, T., Liang, Y., Gao, Z., Fang, C., & Zhang, Y. (2020). Effect of Access Cavities and Canal Enlargement on Biomechanics of Endodontically Treated Teeth: A Finite Element Analysis. *J Endod*, *46*(10), 1501–1507. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.06.013>
- Xia, J., Wang, W., Li, Z., Lin, B., Zhang, Q., Jiang, Q., & Yang, X. (2020). Impacts of contracted endodontic cavities compared to traditional endodontic cavities in premolars. *BMC Oral Health*, *20*(1), 250. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01237-w>



BÖLÜM 52

Atlarda Paraziter Zoonozlar: One Health Yaklaşımı

Sümeyye Aygün¹

GİRİŞ

Atlar, tarih boyunca ulaşım, tarım, spor ve terapi amaçlı kullanılan, insanla yakın temas hâlinde bulunan önemli evcil hayvanlardır. Bu yakın temas, atlardan insanlara geçebilen zoonotik etkenlerin halk sağlığı açısından önemini artırmaktadır (Macpherson, 2005; Thompson, 2013). Özellikle paraziter zoonozlar, çevresel faktörler, vektörler ve hayvan–insan etkileşimi nedeniyle kontrolü güç hastalık grupları arasında yer almaktadır (Jenkins et al., 2015). Atlarda görülen paraziter zoonozlar; nematodlar, cestodlar, trematodlar ve protozoonlar başta olmak üzere geniş bir etken yelpazesine sahiptir ve bu etkenlerin bir kısmı ciddi halk sağlığı riskleri oluşturmaktadır.

Günümüzde zoonotik hastalıkların kontrolünde One Health (Tek Sağlık) yaklaşımı giderek daha fazla önem kazanmaktadır. One Health, insan sağlığı, hayvan sağlığı ve çevre sağlığının birbirinden ayrı düşünülemediğini savunan bütüncül bir yaklaşımdır (Destoumieux-Garzón et al., 2018; WHO, 2023). Atlarda paraziter zoonozların değerlendirilmesi, yalnızca veteriner hekimlik perspektifiyle değil; halk sağlığı, çevre bilimleri ve epidemiyoloji disiplinlerinin ortak katkısıyla ele alınmalıdır.

Bu bölümde, atlarda görülen başlıca paraziter zoonozlar, epidemiyolojik özellikleri, halk sağlığı açısından taşıdıkları riskler ve One Health yaklaşımı çerçevesinde kontrol ve önleme stratejileri kapsamlı olarak ele alınmaktadır.

ATLARDA PARAZİTER ZOOZOZLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Paraziter zoonozların epidemiyolojisi; parazitin biyolojisi, konağın bağışıklık durumu, çevresel koşullar ve insan–hayvan etkileşim yoğunluğu gibi çok sayıda faktörün etkileşimiyle şekillenmektedir (Kaplan & Nielsen, 2010; Nielsen & Reinemeyer, 2018). Atlarda paraziter enfeksiyonların yaygınlığı; iklim koşulları, mera yönetimi, antiparaziter uygulama sıklığı ve hijyen düzeyi ile doğrudan ilişkilidir.

Ilıman ve nemli iklim bölgelerinde parazit yumurta ve larvalarının çevrede daha uzun süre canlı kalabilmesi, zoonotik bulaş riskini artırmaktadır (Robertson, 2014; Thompson & Smith, 2011). Ayrıca kontrolsüz gübre kullanımı, açık su kaynaklarının kontaminasyonu ve atların ortak alanlarda barındırılması epidemiyolojik açıdan önemli risk faktörleridir.

¹ Veteriner Hekim , 0000-0003-4092-0859

Atların yoğun bulunduğu çiftlikler, hipodromlar ve binicilik kulüpleri; zoonotik parazitlerin çevresel yayılımı açısından kritik alanlar olarak kabul edilmektedir (CDC, 2020). Bu alanlarda çalışan veteriner hekimler, seyisler ve biniciler yüksek risk grupları arasında yer almaktadır.

ATLARDA PARAZİTER ZOONOZLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Parazitler, yaşam döngülerinin en az bir evresinde konak organizmaya bağımlı olan canlılar olup, konak–parazit–çevre etkileşimi çerçevesinde değerlendirilmektedir. Atlarda parazitler zoonozlara neden olan etkenler; protozoonlar, helmintler ve artropodlar olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılmaktadır (Taylor et al., 2016; Urquhart et al., 2003).

Bu parazitlerin yaşam döngülerinde çevresel faktörler, ara konaklar ve vektörler belirleyici rol oynamaktadır. Özellikle dış ortamda uzun süre canlı kalabilen yumurta, kist veya ookist formları; meralar, ahırlar ve su kaynakları aracılığıyla geniş alanlara yayılabilmektedir (Robertson & Thompson, 2016). Atlarda enfeksiyonların çoğu klinik olarak belirgin semptomlar göstermese de, enfekte hayvanlar çevresel kontaminasyonun temel kaynağını oluşturmaktadır.

1. ATLARDA ZOONOTİK PROTOZOON ENFEKSİYONLARI

Protozoonlar tek hücreli parazitler olup, çevresel koşullara yüksek adaptasyon yetenekleri ve geniş konak spektrumları nedeniyle zoonotik açıdan büyük önem taşımaktadır (Ryan & Cacciò, 2013). Atlarda zoonotik potansiyele sahip protozoon enfeksiyonları çoğu zaman subklinik seyir göstermekle birlikte, çevreye yayılan enfektif formlar aracılığıyla insan sağlığı açısından ciddi riskler oluşturabilmektedir.

Giardia spp. türleri, fekal–oral yolla bulaşan ve özellikle kontamine içme suları ile ilişkili protozoonlardır (Sprong et al., 2009). Atlarda giardiyazis çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte, genç ve bağışıklığı zayıf hayvanlarda ishal, kilo kaybı ve gelişme geriliği görülebilmektedir. Çevreye saçılan kistler; su, yem ve ekipmanlar aracılığıyla insanlara bulaşabilmekte ve insan sağlığı açısından ciddi risk oluşturmaktadır (Robertson & Thompson, 2016). İnsanlarda giardiyazis, akut veya kronik ishal, karın ağrısı, şişkinlik ve malabsorpsiyon sendromu ile karakterizedir.

Epidemiyolojik çalışmalar, at barınaklarında yetersiz hijyen koşullarının ve ortak kullanılan su kaynaklarının *Giardia* enfeksiyonlarının yayılımında önemli rol oynadığını göstermektedir. One Health yaklaşımı kapsamında, su hijyeninin sağlanması ve düzenli sürveyans programlarının uygulanması büyük önem taşımaktadır.

Cryptosporidium spp. türleri, klor gibi yaygın dezenfektanlara dirençli ookistleri sayesinde çevrede uzun süre canlı kalabilmektedir (Fayer et al., 2000). Atlarda enfeksiyonlar genellikle subklinik seyretmekle birlikte, çevresel

kontaminasyon açısından önemli bir rezervuar oluşturabilmektedir. İnsanlarda özellikle çocuklar, yaşlılar ve bağıışıklığı baskılanmış bireylerde şiddetli ve uzun süreli ishal tablolarına yol açabilmektedir (Chalmers & Giles, 2010; Xiao & Feng, 2017).

Su kaynaklı *Cryptosporidium* salgınlarında hayvan kökenli kontaminasyonun rolü iyi bilinmektedir. Atlarda enfeksiyonların izlenmesi ve kontrolü, halk sağlığı açısından kritik öneme sahiptir.

Toxoplasma gondii, kedigillerin son konak olduğu ancak çok sayıda ara konağa sahip olan önemli bir zoonotik protozondur (Dubey, 2010). Atlarda klinik toksoplazmozis nadir görülse de, parazitin kas dokusunda kist oluşturabilmesi nedeniyle zoonotik risk taşımaktadır. Çiğ veya az pişmiş at eti tüketimi yoluyla insanlara bulaşabilmekte, özellikle gebelerde konjenital toksoplazmozis ve bağıışıklığı baskılanmış bireylerde ciddi sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Dubey & Jones, 2008; Djurković-Djaković et al., 2019).

TABLO 1. Atlarda Görülen Başlıca Zoonotik Protozoonlar

Parazit	Atlardaki Lokalizasyon	İnsanlara Bulaşma Yolu	İnsandaki Klinik Önemi	Zoonotik Durum
<i>Cryptosporidium</i> spp.	İnce bağırsak	Fekal-oral, kontamine su	Şiddetli ishal	Zoonotik
<i>Giardia duodenalis</i>	İnce bağırsak	Su, çevresel kontaminasyon	Kronik ishal, malabsorbsiyon	Zoonotik
<i>Toxoplasma gondii</i>	Sistemik (ara konak)	Oosit kontaminasyonu	Abortus, nörolojik bozukluk	Zoonotik
<i>Balantidium coli</i>	Kalın bağırsak	Fekal-oral	Dizanteri	Zoonotik (nadir)

2. ATLARDA ZONOTİK HELMİNT ENFEKSİYONLARI

Helmintler; nematodlar, sestodlar ve trematodlar olmak üzere üç ana grupta incelenmektedir (Urquhart et al., 2003). Atlarda zoonotik potansiyele sahip helmint enfeksiyonları sınırlı olmakla birlikte, çevresel kontaminasyon ve dolaylı bulaş yolları nedeniyle halk sağlığı açısından önem taşımaktadır.

Nematodlar

Atlarda görülen bazı nematod türleri zoonotik özellik göstermektedir. Strongylidae ve Ascarididae familyalarına ait bazı türler, özellikle çevresel kontaminasyon yoluyla risk oluşturmaktadır (Traversa & Gasser, 2014; Taylor et al., 2016). Parazit yumurtalarının uzun süre çevrede canlı kalabilmesi, enfeksiyon zincirinin devamlılığını artırmaktadır.

Parascaris spp. türleri özellikle tatlarda yaygın olarak görülmektedir. Yumurtalarının çevrede uzun süre canlı kalabilmesi, enfeksiyonun kontrolünü zorlaştırmaktadır. İnsanlarda nadir de olsa visseral veya oküler larva migrans tablolarına yol açabildiği bildirilmiştir. Bu durum, at barınaklarında hijyen önlemlerinin önemini ortaya koymaktadır.

Strongylus spp. nematodlar atların gastrointestinal sisteminde yaygın olarak bulunur. Doğrudan zoonotik bulaşları sınırlı olmakla birlikte, yoğun çevresel kontaminasyon ve mera kirliliği nedeniyle dolaylı zoonotik risk oluşturmaktadır.

Cestodlar

Cestodlar arasında özellikle ***Echinococcus spp.***, atların ara konak olarak rol oynayabildiği önemli zoonotik etkenlerdendir. İnsanlarda kistik ekinokokkozise yol açabilen bu parazitler, köpek-at-insan döngüsü içerisinde değerlendirilmektedir (Craig et al., 2017; Deplazes et al., 2017; WHO, 2022). Atlarda çoğunlukla asemptomatik seyretmesine rağmen, halk sağlığı açısından ciddi sonuçlar doğurabilmektedir.

Trematodlar

Atlarda daha sınırlı görülmeyle birlikte bazı trematod türleri zoonotik potansiyele sahiptir. Sulak alanlarda yaşayan ara konakların varlığı, bu enfeksiyonların ortaya çıkmasında belirleyici rol oynamaktadır.

Fasciola hepatica, atlarda karaciğer ve safra kanallarında yerleşen, ara konağı tatlı su salyangozları olan önemli bir parazittir. Zoonotik özellik taşıyan *Fasciola hepatica*, insanlarda fascioliasis tablosuna yol açan önemli bir zoonotik trematoddur ve özellikle sulak alanlarla ilişkilidir (Mas-Coma et al., 2018). İnsanlara bulaşma genellikle metaserkarya içeren su bitkilerinin, özellikle su teresinin çiğ veya yeterince yıkanmadan tüketilmesiyle gerçekleşir. Enfeksiyon sonucunda insanlarda hepatomegali, safra kanalı tıkanıklıkları ve karın ağrısı gibi klinik belirtiler ortaya çıkabilir.

TABLO 2. Atlarda Görülen Başlıca Zoonotik Helmintler

Helmint Grubu	Tür	Atlardaki Rolü / Lokalizasyonu	İnsana Bulaşma Yolu	İnsandaki Klinik Önemi	Zoonotik Durum
Nematod	Strongyloides westeri	İnce bağırsak	Kontamine toprak → larvaların deriden penetrasyonu	Dermatit, enterit, eozinofili	Potansiyel
Nematod	Parascaris equorum	İnce bağırsak (özellikle taylor)	–	–	Zoonotik değil
Nematod (ilişkili risk)	Toxocara spp.	At çevresi kontaminasyonu	Embriyonlu yumurtaların ağız yoluyla alınması	Visseral / Oküler larva migrans	Zoonotik
Trematod	Fasciola hepatica	Karaciğer, safra kanalları	Metaserkaryalı su bitkilerinin yenmesi	Fascioliasis (karaciğer hasarı)	Zoonotik
Trematod	Dicrocoelium dendriticum	Safra kanalları	Enfekte karıncaların kazara alınması	Hafif-orta karaciğer bulguları	Nadir
Sestod	Echinococcus granulosus	Ara konak (hidatik kist)	Köpek dışkı ile kontamine gıda/su	Hidatik kist (hayati risk)	Çok önemli
Sestod	Anoplocephala spp.	İnce bağırsak	–	–	Zoonotik değil

3. ATLARDA ZOONOTİK ARTROPOD ENFEKSİYONLARI

Atlarda doğrudan zoonotik ektoparazitler, hem at üzerinde yaşayan hem de insana doğrudan bulaşabilen ve genellikle deri teması, kan emme veya kontamine çevre yoluyla enfestasyon oluşturan parazitlerdir. Keneler, uyuz akarları, bitler ve miyaz oluşturan sinekler hem atları hem insanları doğrudan etkileyebilen zoonotik artropodlar arasında yer almaktadır (Wall & Shearer, 2001; Otranto & Wall, 2008). Bu parazitler, insanlarda kaşıntı, dermatit, alerjik reaksiyonlar ve bazı durumlarda patojen taşınması gibi klinik tablolara yol açabilir.

3.1. ZOONOTİK AKARLAR (KENELER ve UYUZ ETKENLERİ)

3.1.1. Keneler (Ixodidae ve Argasidae)

Keneler hem atları hem insanları aynı anda ve doğrudan parazitleyebilen, zoonotik önemi yüksek artropodlardır. Atlarda kene enfestasyonu genellikle kulak içi, yele, kuyruk altı ve perineal bölgelerde görülür. Hafif vakalarda huzursuzluk ve lokal irritasyon, ağır vakalarda anemi, kilo kaybı ve ikincil deri enfeksiyonları gelişebilir. Uzun süreli infestasyon performans kaybına neden olur. İnsanda kene tutunması lokal ağrı, eritem ve kaşıntıya yol açar. Keneler ayrıca Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Lyme hastalığı, anaplazmoz gibi ciddi

zoonotik enfeksiyonların doğrudan bulaşmasına aracılık edebilir. Bu nedenle at-insan ortak yaşam alanlarında ciddi halk sağlığı riski taşır (Bowman, 2020; Taylor, Coop, & Wall, 2016).

3.1.2. Sarkoptik uyuz etkenleri (*Sarcoptes* spp.)

Sarcoptes akarları yüksek derecede zoonotik olup atlardan insana doğrudan temasla geçebilir. Atlarda şiddetli kaşıntı, alopesi, deride kalınlaşma, kabuklanma ve huzursuzluk görülür. Lezyonlar sıklıkla baş, boyun ve ekstremitelerde başlar. Kronikleştiğinde ciddi kondisyon kaybı oluşur. İnsanda geçici veya kalıcı uyuz benzeri dermatit, yoğun kaşıntı ve papüler lezyonlarla seyredir. İnsan vücudunda kalıcı üreme genellikle sınırlıdır ancak klinik belirtiler oldukça rahatsız edicidir (Balkaya & Aydın, 2019).

3.2. ZOONOTİK BİTLER (PEDİKÜLOZ ETKENLERİ)

At bitleri (*Haematopinus* ve *Damalinia* türleri) esas olarak türe özgüdür ancak yoğun temas halinde insanda geçici infestasyon oluşturabilir. Atlarda kaşıntı, tüy dökülmesi, mat tüy yapısı ve huzursuzluk gözlenir. Özellikle kış aylarında ve kötü bakım koşullarında yaygındır. Ağır vakalarda anemi gelişebilir. İnsanda kalıcı infestasyon nadirdir; genellikle geçici kaşıntı, eritem ve papüler lezyonlar görülür. Parazit uzun süre insanda yaşamını sürdürmez ancak temas eden kişilerde dermatolojik şikâyetlere yol açar (Deplazes et al., 2016).

3.3. ZOONOTİK SİNEK ve DİPTERALAR (MEKANİK VE DOĞRUDAN ETKİ)

3.3.1. Tabanidae ve Muscidae (At ve Ahır Sinekleri)

Bu sinekler hem atları hem insanları doğrudan ısırarak etkiler. Atlarda ağrılı ısırıklar, stres, performans düşüklüğü ve ısırık bölgelerinde lokal inflamasyon oluşur. Sürekli rahatsızlık nedeniyle yem tüketimi azalabilir. İnsanda ağrılı ısırıklar, lokal şişlik, alerjik reaksiyonlar ve nadiren sekonder enfeksiyonlar görülür. Ayrıca patojenleri mekanik olarak taşıyabilirler (Wall & Shearer, 2013).

3.3.2. Myiasis Oluşturan Sinekler

Miyaz oluşturan sinekler açık yaralarda ciddi doku kaybına neden olmakta, hem hayvan hem insan sağlığı açısından önemli risk oluşturmaktadır (Francesconi & Lupi, 2012; Zumpt, 1965).

3.3.2.1. *Lucilia sericata* (Yeşil şişe sineği)

Lucilia sericata fakültatif miyaz etkenidir ve en sık karşılaşılan zoonotik miyaz sineklerinden biridir. Atlarda özellikle açık yaralar, cerrahi insizyonlar, travmatik lezyonlar ve nemli deri bölgelerinde yumurtlama yapar. Larvalar nekrotik ve canlı dokuyla beslenerek travmatik miyaz oluşturur. Şiddetli ağrı, doku kaybı, kötü koku ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar görülür. İnsanda açık

yaralarda, ihmal edilmiş cilt lezyonlarında veya hijyen koşulları kötü olan bireylerde yara miyazı gelişir (Bowman, 2020; Taylor et al., 2016).

3.3.2.2. Calliphora vicina (Mavi şişe sineği)

Calliphora vicina fakültatif miyaz yapar ve çevresel yayılımı geniştir. Atlarda açık yaralara, özellikle perineal bölge, kuyruk altı ve tırnak çevresine yumurta bırakabilir. Larvalar yüzeysel dokuda ilerleyerek iyileşmeyi geciktirir. İnsanda yara miyazı ve nadiren kulak veya burun boşluğunda miyaz oluşturabilir (Wall & Shearer, 2001; Taylor et al., 2016).

3.3.2.3. Wohlfahrtia magnifica

Wohlfahrtia magnifica zorunlu (obligat) miyaz etkenidir ve zoonotik açıdan son derece önemlidir. Atlarda sağlam deriye bile larva bırakabilir. Larvalar hızla derin dokulara ilerleyerek kas dokusu tahribatı, şiddetli ağrı ve toksik tablo oluşturur. Tedavi edilmediğinde ölümcül olabilir. İnsanda travmatik ve genital miyaz vakalarına neden olduğu bildirilmiştir. At-insan ortak yaşam alanlarında ciddi halk sağlığı riski taşır (Hall & Wall, 1995; Otranto & Stevens, 2002).

3.3.2.4. Sarcophaga spp. (Et sinekleri)

Sarcophaga türleri fakültatif miyaz yapar ve larvipardır. Atlarda özellikle kirli yaralar, nekrotik dokular ve nemli cilt alanlarında miyaz oluşturur. Larvalar hızlı gelişir ve kısa sürede yaygın lezyonlara yol açabilir. İnsanda yara, kulak ve burun miyazı vakaları rapor edilmiştir. Zoonotik önemi, aynı çevresel koşullarda hem atları hem insanları enfeste edebilmesinden kaynaklanır (Bowman, 2020; Zumpt, 1965).

3.3.2.5. Gasterophilus intestinalis (At mide sineği)

Gasterophilus intestinalis'in asıl konağı at olmakla birlikte zoonotik potansiyeli sınırlı da olsa bildirilmiştir. Yumurtalar atın tüyelerine bırakılır, larvalar ağız yoluyla mideye geçer ve gastrit, ülser ile sindirim bozukluklarına neden olur. Nadiren insanlarda oral veya kutanöz miyaz vakaları rapor edilmiştir (Taylor et al., 2016; Soulsby, 1982).

4. ZOONOTİK PİRELER (NADİR AMA MÜMKÜN)

Zoonotik pireler atların ana paraziti olmamakla birlikte çevrede bulunan pireler hem atı hem insanı ısırabilir. Atlarda nadiren kaşıntı ve lokal alerjik reaksiyonlar görülürken, insanlarda kaşıntılı papüler lezyonlar ve alerjik reaksiyonlar oluşabilir. Kalıcı infestasyon nadirdir (Wall & Shearer, 2001; Bowman, 2020).

TABLO 3. Atlarda Görülen Başlıca Zoonotik Artropodlar

Artropod Grubu	Tür / Cins	Atlardaki Klinik Seyir	İnsandaki Klinik Önemi	Zoonotik Önemi
Keneler	Ixodidae, Argasidae	Lokal irritasyon, anemi, kilo kaybı, performans düşüklüğü	Eritem, kaşıntı, sistemik zoonozlar (KKKA, Lyme vb.)	Çok yüksek
Uyuz akarları	Sarcoptes spp.	Şiddetli kaşıntı, alopesi, deri kalınlaşması	Uyuz benzeri dermatit, yoğun kaşıntı	Yüksek
Bitler	Haematopinus, Damalinia	Kaşıntı, tüy dökülmesi, anemi (ağır vakalarda)	Geçici kaşıntı, papüler lezyonlar	Orta
Isırıcı sinekler	Tabanidae, Muscidae	Ağrılı ısırıklar, stres, yem tüketiminde azalma	Ağrılı ısırık, alerjik reaksiyonlar	Orta
Miyaz sinekleri	Lucilia sericata	Travmatik miyaz, doku kaybı	Yara miyazı	Yüksek
	Calliphora vicina	Yüzeysel miyaz, iyileşme gecikmesi	Yara / kavite miyazı	Orta
	Wohlfahrtia magnifica	Derin doku tahribatı, toksik tablo	Travmatik, genital miyaz	Çok yüksek
	Sarcophaga spp.	Kirli yaralarda hızlı miyaz	Yara, kulak, burun miyazı	Orta
At mide sineği	Gasterophilus intestinalis	Gastrit, ülser, sindirim bozukluğu	Nadir oral/kutanöz miyaz	Düşük
Pireler	Çevresel türler	Lokal kaşıntı (nadir)	Papüler ısırık lezyonları	Düşük

Atlarda Zoonotik Parazitlerin Halk Sağlığı Açısından Önemi

Atlar, zoonotik parazitler açısından çoğu zaman doğrudan enfeksiyon kaynağı olmaktan ziyade epidemiyolojik köprü (bridge host) rolü üstlenmektedir (Thompson, 2013; Jenkins et al., 2015). Klinik belirti göstermeden parazitleri barındırabilmeleri, enfeksiyonların çevrede sessizce yayılmasına ve insanlarda beklenmedik klinik tabloların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (Macpherson, 2005). Bu durum, atların halk sağlığı açısından dolaylı ancak stratejik bir risk unsuru olarak değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

Enfeksiyon Zincirinde Atların Rolü

Atlar, bazı zoonotik parazitlerin yaşam döngüsünde ara konak veya rezervuar benzeri bir rol üstlenebilmektedir. Özellikle hidatik hastalığın etkeni olan parazitlerde atlar ara konak olarak yer almakta; çoğunlukla klinik belirti göstermedikleri için enfeksiyon fark edilmeden devam edebilmektedir. Bu sessiz seyir, çevredeki köpek popülasyonu aracılığıyla parazitin yayılımını kolaylaştırmakta ve insanlara bulaşma riskini artırmaktadır (Soulsby, 1982; Taylor et al., 2016; Eckert & Deplazes, 2004).

Buna ek olarak, atlara ait dışkıları parazit yumurtaları, kistler ve ookistlerin çevreye yayılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Kontamine meralar, ahır çevresi ve su kanalları enfeksiyonun ekosistem düzeyinde sürdürülmesine neden olmakta; insan enfeksiyonları çoğunlukla bu çevresel kaynaklarla dolaylı temas sonucu ortaya çıkmaktadır (Bowman, 2020; Deplazes et al., 2011).

İnsan Sağlığı Üzerine Etkiler

At kaynaklı zoonotik parazitler insanlarda geniş bir klinik tabloya yol açabilmektedir. Hidatik hastalıkta karaciğer, akciğer ve merkezi sinir sistemi tutulumu görülebilirken; bazı protozoonlar gastrointestinal enfeksiyonlara, bazı nematodlar ise dermal larva migrans gibi cilt lezyonlarına neden olabilmektedir (Eckert & Deplazes, 2004; Taylor et al., 2016).

Özellikle immünsüprese bireylerde bu enfeksiyonlar ağır seyredilmekte ve ölümcül komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir. Bu hastalıkların önemli bir kısmının uzun inkübasyon süresine sahip olması tanıda gecikmeye yol açmakta; tedavi maliyetleri artmakta ve bazı olgularda cerrahi müdahale gereksinimi doğmaktadır (WHO, 2014; Deplazes et al., 2011).

Risk Grupları

Atlarla yakın temas halinde bulunan bireyler zoonotik parazitler açısından yüksek risk altındadır. Veteriner hekimler, at bakıcıları, seyisler ve çiftlik çalışanları mesleki maruziyet nedeniyle öncelikli risk gruplarını oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra kırsal bölgelerde yaşayan çocuklar ve immünsüprese bireyler de çevresel kontaminasyon nedeniyle enfeksiyon riski taşımaktadır (Bowman, 2020; Taylor et al., 2016). Bu gruplarda enfeksiyonlar çoğunlukla yetersiz kişisel hijyen, koruyucu ekipman eksikliği ve zoonozlara yönelik eğitim yetersizliği ile ilişkilidir (WHO, 2014).

Epidemiyolojik ve Sosyoekonomik Etki

Zoonotik paraziter hastalıklar birçok ülkede bildiri eksik yapılan zoonozlar arasında yer almakta olup gerçek prevalansın resmî verilerin üzerinde olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli tedavi gereksinimi, iş gücü kaybı ve cerrahi girişimler, bu hastalıkların halk sağlığı ve ekonomi üzerindeki yükünü

artırmaktadır. Özellikle kırsal alanlarda kontrol ve sürveyans eksiklikleri sorunun kronikleşmesine yol açmaktadır (Eckert & Deplazes, 2004; WHO, 2014).

One Health Perspektifi ile Değerlendirme

One Health yaklaşımı, atlarda görülen zoonotik parazitlerin yalnızca veteriner hekimlik açısından değil; insan sağlığı ve çevre sağlığı ile birlikte ele alınmasını zorunlu kılmaktadır (Destoumieux-Garzón et al., 2018; WHO, 2023). Hastalıkların ekosistem düzeyinde değerlendirilmesi; ahır hijyeninin sağlanması, fekal atık yönetimi, vektör kontrolü, su kaynaklarının korunması ve eğitim programlarının eş zamanlı yürütülmesi etkili mücadele için gereklidir (FAO, 2020; OIE, 2022). Veteriner hekimlik uygulamaları ile halk sağlığı politikalarının entegrasyonu, yalnızca tanı ve tedavi süreçlerini değil; eğitim, çevresel yönetim ve epidemiyolojik izlemeyi de kapsamalıdır.

Tanısal Stratejiler

Atlarda zoonotik parazitlerin tanısı çoğunlukla güçtür; çünkü enfeksiyonlar büyük oranda subklinik seyirlidir. Klinik bulgular genellikle non-spesifik olup ishal, kilo kaybı, performans düşüklüğü ve tüylerde matlaşma gibi belirtilerle sınırlıdır. Bu nedenle insan enfeksiyonları ile ilişki kurulabilmesi için ayrıntılı epidemiyolojik öykü büyük önem taşımaktadır (Taylor et al., 2016; Bowman, 2020).

Laboratuvar tanıda koprolojik yöntemler, immünolojik testler ve moleküler tekniklerin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Moleküler yöntemler, zoonotik genotiplerin belirlenmesi ve tür ayrımı açısından en güvenilir yaklaşım olarak kabul edilmekte; One Health temelli sürveyans çalışmalarında altın standart niteliği taşımaktadır (Deplazes et al., 2011; Robertson et al., 2014).

İnsan sağlığı ile entegre tanı kapsamında ahır çalışanlarının taranması ve ortak su kaynaklarının izlenmesi gereklidir. Bu yaklaşım, hayvan–insan–çevre etkileşimini birlikte ele alan bütüncül kontrol programlarının temelini oluşturmaktadır (World Health Organization, 2014).

Kontrol ve Önleme Stratejileri

Zoonotik parazitlerin kontrol stratejileri, parazitin yaşam döngüsünün kırılmasına odaklanmalıdır. Hayvan düzeyinde hedefe yönelik antiparaziter tedavi, karantina uygulamaları ve düzenli sürveyans temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Rastgele antiparaziter ilaç kullanımı hem etkisiz olmakta hem de antiparaziter direnç gelişme riskini artırmaktadır (Kaplan & Vidyashankar, 2012; Taylor et al., 2016).

Zoonotik protozoonlar açısından ise farmakolojik müdahaleden ziyade hijyen, çevresel kontrol ve bulaş yollarının kesilmesi ön plana çıkmaktadır. Gübre yönetimi, su ve yem güvenliği ile rezervuar ve vektör kontrolü çevresel kontrolün temel bileşenleridir (Bowman, 2020; Deplazes et al., 2011).

Başıboş köpeklerin kontrol altına alınması ve yabani hayvanların ahır çevresine erişiminin sınırlandırılması, özellikle ekinokokkozis gibi parazitlerin yaşam döngüsünün kırılmasında kritik rol oynamaktadır. Bu önlemler hem hayvan sağlığı hem de halk sağlığı açısından sürdürülebilir kontrolün temelini oluşturmaktadır (Eckert & Deplazes, 2004; WHO, 2014).

Sonuç

Atlarda görülen parazit enfeksiyonlar zoonotik potansiyelleri sınırlı gibi görünse de, uygun olmayan çevresel koşullar ve yetersiz kontrol önlemleri varlığında halk sağlığı açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Subklinik seyir, çevresel direnç ve su kaynakları yoluyla yayılım özellikleri, bu ajanların sessiz ancak sürekli bir risk oluşturmasına neden olmaktadır. Etkili kontrol ancak One Health temelli, disiplinler arası ve sürdürülebilir yaklaşımlarla mümkün olmaktadır (Jenkins et al., 2015; WHO, 2023).

Öneriler

Atlarda parazit enfeksiyonlara yönelik hedefe dayalı sürveyans programları oluşturulmalı, biyogüvenlik uygulamaları standart hale getirilmelidir. Çevre sağlığı açısından gübre ve su yönetimi etkin biçimde sağlanmalı; insan sağlığı yönünden ise risk gruplarına yönelik eğitim ve koruyucu önlemler yaygınlaştırılmalıdır. One Health yaklaşımını temel alan ulusal politikalar ve veri paylaşım sistemleri geliştirilerek zoonotik parazitlerle mücadelede bütüncül bir yapı oluşturulmalıdır.

KAYNAKÇA

- Balkaya, İ., & Aydın, L. (2019). *Veteriner parazitoloji*. Medisan Yayınları.
- Balkaya, İ., & Vatansver, Z. (2016). *Veteriner parazitoloji*. Ankara Üniversitesi Basımevi.
- Bowman, D. D. (2020). *Georgis' parasitology for veterinarians* (11th ed.). Elsevier.
- Bowman, D. D., & Lynn, R. C. (2003). *Parasitology for veterinarians*. Saunders.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *Parasites and zoonotic ectoparasites*. Retrieved from <https://www.cdc.gov>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023). *Zoonotic parasitic diseases*. Retrieved from <https://www.cdc.gov>
- Chalmers, R. M., & Giles, M. (2010). Zoonotic cryptosporidiosis. *Trends in Parasitology*, 26(10), 497–503. doi:10.1016/j.pt.2010.07.003
- Craig, P. S., Budke, C. M., Schantz, P. M., Li, T., & Qiu, J. (2017). Human echinococcosis: A neglected disease? *Tropical Medicine & International Health*, 22(4), 451–460. doi:10.1111/tmi.12836
- Deplazes, P., Rinaldi, L., Alvarez Rojas, C. A., Torgerson, P. R., Harandi, M. F., Romig, T., ... Utuk, A. (2016). *Global distribution of parasitic diseases in animals and humans*. Elsevier.
- Deplazes, P., Rinaldi, L., Alvarez Rojas, C. A., Torgerson, P. R., Harandi, M. F., Romig, T., & Jenkins, E. J. (2017). Global distribution of alveolar and cystic echinococcosis. *Advances in Parasitology*, 95, 315–493. doi:10.1016/bs.apar.2016.11.001
- Destoumieux-Garzón, D., et al. (2018). The One Health concept. *Infection Ecology & Epidemiology*, 8(1), 1501857. doi:10.1080/20008686.2018.1501857
- Dubey, J. P. (2010). *Toxoplasmosis of animals and humans* (2nd ed.). CRC Press.
- Dubey, J. P., & Jones, J. L. (2008). Toxoplasma gondii infection in humans and animals. *International Journal for Parasitology*, 38(7), 921–932. doi:10.1016/j.ijpara.2008.01.007
- Eckert, J., & Deplazes, P. (2004). Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 17(1), 107–135. doi:10.1128/CMR.17.1.107-135.2004
- Fayer, R., Morgan, U., & Upton, S. J. (2000). Epidemiology of Cryptosporidium. *International Journal for Parasitology*, 30(12–13), 1305–1322. doi:10.1016/S0020-7519(00)00135-1
- Francesconi, F., & Lupi, O. (2012). Myiasis. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(1), 79–105. doi:10.1128/CMR.00010-11

- Hall, M. J. R., & Wall, R. (1995). Myiasis of humans and domestic animals. *Advances in Parasitology*, 35, 257–334. doi:10.1016/S0065-308X(08)60073-1
- Jenkins, E. J., Simon, A., & Bachand, N. (2015). Wildlife parasites and One Health. *Trends in Parasitology*, 31(10), 493–502. doi:10.1016/j.pt.2015.06.002
- Kaplan, R. M., & Nielsen, M. K. (2010). An evidence-based approach to equine parasite control. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 26(2), 313–337. doi:10.1016/j.cveq.2010.04.003
- Kaplan, R. M., & Vidyashankar, A. N. (2012). An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*, 186(1–2), 70–78. doi:10.1016/j.vetpar.2011.11.048
- Macpherson, C. N. L. (2005). Human behaviour and the epidemiology of parasitic zoonoses. *International Journal for Parasitology*, 35(11–12), 1319–1331. doi:10.1016/j.ijpara.2005.06.004
- Mas-Coma, S., Bargues, M. D., & Valero, M. A. (2018). Human fascioliasis. *The Lancet*, 391(10138), 2051–2064. doi:10.1016/S0140-6736(18)30324-4
- Nielsen, M. K., & Reinemeyer, C. R. (2018). *Handbook of equine parasite control*. Wiley-Blackwell.
- Otranto, D., & Stevens, J. R. (2002). Molecular approaches to the study of myiasis-causing larvae. *International Journal for Parasitology*, 32(11), 1345–1360. doi:10.1016/S0020-7519(02)00119-9
- Otranto, D., & Wall, R. (2008). New strategies for the control of arthropod vectors. *Medical and Veterinary Entomology*, 22(4), 291–302. doi:10.1111/j.1365-2915.2008.00751.x
- Robertson, I. D. (2014). Giardia and Cryptosporidium infections in horses. *The Veterinary Journal*, 199(1), 10–15. doi:10.1016/j.tvjl.2013.10.020
- Robertson, L. J., van der Giessen, J. W. B., Batz, M. B., Kojima, M., & Cahill, S. (2014). Have foodborne parasites finally become a global concern? *Trends in Parasitology*, 29(2), 101–103. doi:10.1016/j.pt.2012.11.004
- Ryan, U., & Cacciò, S. M. (2013). Zoonotic potential of Giardia. *International Journal for Parasitology*, 43(12–13), 943–956. doi:10.1016/j.ijpara.2013.06.001
- Soulsby, E. J. L. (1982). *Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals* (7th ed.). Baillière Tindall.
- Sprong, H., Cacciò, S. M., & van der Giessen, J. W. (2009). Identification of zoonotic Giardia assemblages. *International Journal for Parasitology*, 39(12), 1337–1341. doi:10.1016/j.ijpara.2009.03.010

- Taylor, M. A., Coop, R. L., & Wall, R. L. (2016). *Veterinary parasitology* (4th ed.). Wiley-Blackwell.
- Thompson, R. C. A. (2013). Parasite zoonoses and wildlife. *International Journal for Parasitology*, 43(12–13), 1079–1088. doi:10.1016/j.ijpara.2013.06.007
- Traversa, D., & Gasser, R. B. (2014). Zoonotic nematodes of horses. *Parasites & Vectors*, 7, 269. doi:10.1186/1756-3305-7-269
- Urquhart, G. M., Armour, J., Duncan, J. L., Dunn, A. M., & Jennings, F. W. (2003). *Veterinary parasitology* (2nd ed.). Blackwell Science.
- Wall, R., & Shearer, D. (2001). *Veterinary ectoparasites: Biology, pathology and control* (2nd ed.). Blackwell Science.
- Wall, R., & Shearer, D. (2013). *Veterinary ectoparasites: Biology, pathology, and control* (2nd ed.). Wiley-Blackwell.
- World Health Organization. (2014). *WHO expert consultation on foodborne trematode infections and echinococcosis*. WHO Press.
- World Health Organization. (2020). *Guidelines on zoonotic parasitic diseases*. WHO.
- World Health Organization. (2022). *Echinococcosis: Fact sheet*. WHO.
- World Health Organization. (2023). *Zoonotic diseases and One Health*. WHO.
- Zumpt, F. (1965). *Myiasis in man and animals in the Old World*. Butterworths.



BÖLÜM 53

Acil Serviste Nekrotizan Pankreatit Yönetimi

Emine Yağmur Dede¹ & Hamit Hakan Armağan²

1. Giriş

Akut pankreatit, pankreasın akut gelişen inflamatuvar bir hastalığı olup hafif ve kendini sınırlayan vakalardan hayatı tehdit eden nekrotizan hastalıklara kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkar. (1,2) Akut nekrotizan pankreatit, akut pankreatit vakalarının %10 ila %15'ini oluşturur. Hastalık sürecinde erken tanı konulmasına ve tedaviye erken başlanmasına rağmen %15'i mortal seyreder.(3) Nekrotizan pankreatit, pankreasın %30'dan ya da parankim dokusunun 3 cm'den fazlasının canlılığını yitirmesi olarak tanımlanır.(4)

Nekrotizan pankreatit hastalarına multidisipliner yaklaşım gerekir. Bu hastalara acil serviste tedavi olarak uygun dozda sıvı replasmanının başlanması, ağrının kontrol altına alınması ve beslenme düzeninin oluşturulması gerekir. Enfekte nekroz geliştiğinde ise öncelikle antibiyotiklerin başlanması, minimal invaziv mekanik müdahaleler ve cerrahiye son çare olarak saklayan "step-up" (kademeli artış) yaklaşımını temel alır. (3) Bu bölümde acil serviste nekrotizan pankreatit şüphesi olan hastalara tanı, risk faktörleri ve modern tedavi yöntemlerine yönelik yaklaşımlar incelenmektedir.

2. Epidemiyoloji Ve Etiyoloji

Akut pankreatit, dünyada gastrointestinal kaynaklı hastaneye yatışların en sık nedenlerindedir. Obezite, alkol kullanımında artış ve tanı yöntemlerinin artmasıyla görülme sıklığı artmıştır.(5) Son otuz yılda görülme sıklığı iki katına çıkarak 6 milyon vakanın üzerine çıkmıştır. (6) ABD'de her yıl 275.000 akut pankreatit vakası olup bunların 30.000 ila 60.000'nin nekrotizan pankreatit vakası olduğu tahmin edilmektedir. (7)

Nekrotizan pankreatitin de sebepleri diğer tüm akut pankreatitlerde olduğu gibidir. Vakaların %25-60'ında biliyer patolojiler ön plandadır. Mekanizma ampulla vaterin geçici tıkanması sonucu pankreas salgılarının geri kaçmasıyla enzimlerin erken aktivasyonuna dayanır.(1) Vakaların %17-40'ında ise temel patojen alkoldür. Alkol, pankreatik sıvı vizkozitesini artırarak protein plakları

¹ Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi , Acil Tıp Anabilim Dalı , ORCID ID: 0009-0009-6951-1945

² Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi , Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID:0000-0002-5749-3753

oluşumuna ve enzimlerin hücre içinde aktive olmasını tetikleyerek etki eder.(1) Bununla beraber hipertrigliseridemi, ilaçlar, genetik yatkınlık, otoimmün hastalıklar, hiperkalsemi ve travmaya bağlı nekrotizan pankreatit de görülebilir. (3)

3. Patofizyoloji

Nekrotizan pankreatitin patogenezi, sürecin pankreas asiner hücrelerinde başlamasıyla ilişkilidir. Temel olay, tripsinojenin erken ve kontrolsüz biçimde tripsine dönüşmesidir. Normalde duodenumda aktive olması gereken bu enzim, pankreas içinde aktif hale geldiğinde otodigestif bir süreç başlatır. Tripsinin aktivasyonu ile birlikte elastaz, fosfolipaz A₂ ve kompleman ile kinin sistemine ait diğer proteolitik enzimler de aktive olur.

Bu enzimlerin pankreas parankimine salınması, hücrel hasarı derinleştirir ve lokal inflamatuvar yanıtı başlatır. Ardından interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artar. Böylece lokal enzimatik hasar, sistemik inflamatuvar bir kaskada dönüşür. Süreç yalnızca pankreas dokusuyla sınırlı kalmaz. Endotel hücrelerinin aktivasyonu lökosit adezyonunu ve inflamatuvar hücre göçünü artırır. Bu durum hem lokal nekrozu derinleştirir hem de sistemik dolaşıma inflamatuvar mediyatörlerin geçişini kolaylaştırır.

Son aşamada ortaya çıkan tablo, kapiller geçirgenlik artışı, vasküler tonus kaybı ve plazmanın üçüncü boşluklara kaçışı ile karakterizedir. Bunun sonucu olarak sistemik vasküler direnç azalır ve hipotansiyon gelişir. Bu klinik tablo sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanır. SIRS ilerlediğinde erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği (MOF) gibi ağır komplikasyonlara yol açabilir.(3)

4. Acil Serviste Tanısal Değerlendirme Ve Risk Sınıflaması

Nekrotizan pankreatit şüphesiyle acile başvuran hastaların erken tanınması, tedavinin başlanması ve prognoz ile ilgili 2012 yılında Revize Atlanta Sınıflandırılması yapılmıştır.(3) Bu hastaların erken dönemde farklı klinik çeşitliliğinin olması ve öngörülmez seyri acil serviste tanı koymayı zorlaştırmıştır. Genellikle hafif klinik seyirle devam etse de nekroza giden durumda mortalite oranları sebebiyle bu hastalara acil serviste uygun risk değerlendirilmesinin yapılması önem arz eder.

4.1. Tanı Kriterleri ve Klinik Başvurular

Revize Atlanta Kriterleri:

Aşağıda belirtilen üç koşuldan ikisinin sağlanması akut pankreatit tanısı konulur.

Klinik: Ani başlayan şiddetli epigastrik ağrı;

Laboratuvar değerlerinde artış: Amilaz ve Lipaz değerlerinin normal üst sınırın 3 katına çıkmış olması; Lipaz değeri, amilaz değerine göre daha spesifik olup kanda uzun süre yüksek kalır. (8) Tanı konulduktan sonra pankreas enzim değerlerinin takibi hastalığın prognozu ile korele değildir.(9) İleri düzeyde pankreas parankim hasarında enzim değerleri normal düzeyde seyredebilir. Bu enzimlerin dışında karaciğer fonksiyon testlerinde bilirubin düzeylerinde, kanama zamanında da bozulmalar meydana gelebilmektedir. Kan sayımı parametrelerinde ve diğer akut inflamatuvar belirteçlerde klinikle korele artış beklenir. (10)

Radyolojik Görüntüleme: Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR) veya Ultrasonografide (USG) karakteristik pankreatit bulgularının görülmesi.

4.2. Radyolojik Değerlendirme Ve Zamanlama

Acil servis hekimlerinin primer amacı tanıyı doğrulamak ve varsa biliyer patolojiyi saptamaktır. USG pankreatit teşhisi koymada yeterli olmasa da hastalığın genellikle biliyer patolojiler sebebiyle gelişmesi açısından etiyolojiyi belirlemede acilde kullanılabilecek ilk tetkiktir. (11) Nekrotizan pankreatitte tanısız BT görüntülemesi genellikle semptom başlangıcından 72-96 saat sonra görülür. Bu nedenle başka bir yaşamı tehdit eden akut batın şüphesi yoksa batın bt çekimi 48 saat sonraya ertelenmelidir.(12) Kontrastlı batın bt tanı konulması açısından nekrotizan pankreatit için altın standarttır. Kontrast maddenin peripankreatik dokular ve pankreas parankiminde tutulumu olmaması tanı koydurucudur.(7) Özellikle böbrek yetmezliği ve kontrast alerjisi olan hastalarda MR BT yerine tercih edilebilir. Aynı zamanda koleksiyonlar içerisinde nekrotik dokunun miktarının belirlenmesinde ve hepatik safra yollarının görüntülenmesinde de MR'ın BT'ye üstünlüğü mevcuttur. (8)

4.3. Şiddet ve Risk Sınıflandırması

Acil serviste akut pankreatit hastaların tanı aldıktan sonra uygun bakım ve tedavinin devamlılığı için servis ya da yoğun bakım yatışı durumlarının belirlenmesi açısından risk sınıflandırması yapılır.

Hafif: lokal komplikasyon ve organ yetmezliği yoktur.

Orta : 48 saatte düzelen lokal veya sistemik komplikasyon mevcuttur.

Ağır: 48 saatten uzun süren kalıcı organ hasarı içerir ve mortalitenin en önemli göstericisidir.(13)

Atlanta sınıflandırmasına göre oluşturulan akut pankreatitte organ hasarının sınıflandırılması için Modifiye Marshall Skorlaması da kullanılır. Sınıflandırmada solunum (PaO₂/FiO₂), renal (kreatinin) ve kardiyovasküler olarak (SKB) parametreler değerlendirir. 2 veya daha fazla puan alması organ yetmezliği olduğunu gösterir. (7,14) (Tablo 1)

Puan	Solunum (PaO ₂ /FiO ₂)	Böbrek (Serum Kreatinin mg/dL)	Kardiyovasküler (Sistolik Kan Basıncı - mmHg)
0	>400	<1.34	>90
1	301-400	1.34-1.69	<90 (Sıvı yanıtı var)
2	201-300	1.70-2.02	<90 (Sıvı yanıtı yok)
3	101-200	2.03-4.39	<90 ve pH < 7.3
4	<100	>4.40	<90 ve pH < 7.2

Tablo 1: Modifiye Marshall Skorlaması; herhangi bir sistemde 2 veya daha fazla puan varlığı organ yetmezliğini gösterir.

4.4. Klinik Seyir

Erken Evre (1-2 hafta) : Bu evre pankreas asiner hücreleri hasarından kaynaklanan SIRS ile karakterizedir. Klinik olarak akut pankreatit ağrısına benzer bir karın ağrısı olan hastalarda nekroza bağlı renal, kardiyovasküler ve solunumsal hasar oluşmaya başlar. Organ yetmezliği gelişen hastalara acil serviste agresif sıvı replasmanı yapılması gerekir. Ateş görülse de bu inflamasyona bağlı salınan sitokinler sebebiyle görülür bu evrede nekrozun enfekte olması beklenmez. Bu sebeple antibiyotik tedavisi önerilmez.(3)

Geç Evre (2. Haftadan sonra) : Bu evre hastalığın başlangıcından birkaç ay sonra ortalama 5-6 ay içinde görülebilir. Kalıcı organ hasarı hastaların %30-35'inde devam eder. Nekrotizan pankreatit hastalarının %20-40'ında enfekte nekroz gelişir. Bu durum geç fazdaki kötüleşmenin ve cerrahi müdahalelerin sebebidir. (15) Enfeksiyon genellikle 2-4. haftalarda oluşur. (16)

4.5. Komplikasyonlar

Komplikasyonlar, erken dönemde gelişen vasküler ve lokal sorunlar ile uzun dönemde ortaya çıkan sekeller şeklinde değerlendirilebilir.

Nekrotizan pankreatitte vasküler komplikasyonlar oldukça sık görülür. Venöz tromboembolizm önemli bir morbidite nedenidir; hastaların yaklaşık %16-38'inde derin ven trombozu, %6'sında ise pulmoner tromboemboli bildirilmiştir. Splanik venöz sistem tutulumu da yaygındır; olguların yaklaşık yarısında superior mezenterik ven, splenik ven veya portal vende tromboz gelişebilir. Bu durum ilerleyen dönemde portal hipertansiyon ve buna bağlı komplikasyonlara zemin hazırlayabilir. Arteriye komplikasyonlar daha nadir olmakla birlikte klinik olarak son derece önemlidir. Visseral arter psödoanevrizmaları yaklaşık %4 oranında görülür ve rüptür halinde yaşamı tehdit eden kanamalara yol açabilir; bu nedenle çoğu olguda acil anjiyoembolizasyon gerektirir (15). Lokal komplikasyonlardan biri de bağlantısız pankreatik kanal sendromudur. Pankreatik nekrozun ana pankreatik kanalı kesintiye uğratması sonucunda gelişir; distal pankreas segmentinin drenajı bozulur ve persistan psödokist ya da pankreatik fistül tabloları ile uzun süreli klinik sorunlara yol açabilir.

Uzun dönem sonuçlar açısından değerlendirildiğinde, nekrotizan pankreatit geçiren hastalarda hem endokrin hem ekzokrin fonksiyon kaybı önemli bir yer tutar. Endokrin yetmezlik %40-60 oranında bildirilmiş olup tip 3c diyabet gelişimi ile karakterizedir; insülin ve glukagon üretimindeki azalma genellikle hastalığın şiddeti ve parankimal nekroz hacmi ile ilişkilidir. Ekzokrin yetmezlik ise %10-40 oranında görülür ve pankreasın sindirim enzimlerini yetersiz üretmesine bağlı olarak steatore ve malabsorbsiyon ile seyrederek; yine nekrozun yaygınlığı belirleyici faktördür (1,3).

Bağlantısız pankreatik kanal sendromu uzun dönemde de önemli bir sorundur ve yaklaşık %45 oranında bildirilmektedir; özellikle pankreas boyun ve gövde bölgesindeki nekrozla ilişkilidir. Splanik ven trombozu uzun vadede de %50'ye varan oranlarda saptanabilir ve portal, superior mezenterik veya splenik ven tıkanıklığına bağlı portal hipertansiyon gelişimine neden olabilir (1,3).

Tekrarlayan akut pankreatit atakları yaklaşık %20 oranında görülür ve çoğunlukla pankreas kanalı darlıkları veya bağlantısız kanal sendromu ile ilişkilidir. Hastaların %10-20'sinde zaman içinde kronik pankreatit gelişebilir; bu durum kalıcı inflamasyon, parankimal atrofi ve fibrozis ile karakterizedir ve genellikle ciddi nekrotizan hasar sonrası ortaya çıkan kanal striktürlerine bağlıdır. Ayrıca biliyer striktür yaklaşık %16 oranında bildirilmiş olup lokal inflamasyon ve nekrozun kitle etkisi sonucu gelişir. Duodenal striktür ise daha nadirdir (%5) ve gastrik çıkış obstrüksiyonu ile sonuçlanabilir; yine temel mekanizma lokal inflamatuvar sürecin ve nekrotik kitlenin bası etkisidir (1,3).

Bu komplikasyonların sıklığı, hastalığın başlangıçtaki şiddeti ve nekrozun yaygınlığı ile yakından ilişkilidir ve uzun dönem izlem gerekliliğini ortaya koyar.

5. Acil Serviste Nekrotizan Pankreatit Hastalarına Tedavi Yaklaşımı

5.1. Sıvı Replasmanı

Akut pankreatitte gelişen kapiller sızıntı ve üçüncü boşluğa sıvı geçişi pankreas mikrosirkülasyonunda hipoperfüzyona yol açar. Bu hipoperfüzyonun erken dönemde düzeltilmesi hücrel nekrozu sınırlamak açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle intravenöz sıvı tedavisine erken başlanmalıdır (8).

Sıvı seçimi açısından kristaloit solüsyonlar, normal salin infüzyonuna göre önceliklidir (5). Özellikle Ringer laktatın SIRS gelişme riskini, yoğun bakım ihtiyacını ve lokal komplikasyon oranlarını azalttığı gösterilmiştir. İçerdiği kalsiyumun serbest yağ asitlerini bağlayarak pankreatik hasarı sınırlayabileceği düşünülmektedir (17). Buna karşılık normal salin ile yapılan agresif replasman hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilir; bu durum tripsinojen aktivasyonunu artırarak pankreatik hasarı derinleştirebilir. Ancak hastada hiperkalsemi varlığında Ringer laktat kullanımı uygun değildir (18).

Sıvı replasman stratejisi son yıllarda değişmiştir. Geçmişte önerilen agresif sıvı tedavisi yaklaşımı, 2022 yılında yayımlanan WATERFALL çalışması sonrasında terk edilmiştir (8). Bu çalışmada 20 mL/kg bolus ardından 3 mL/kg/saat infüzyon şeklindeki agresif yaklaşımın klinik sonuçları açısından üstünlük sağlamadığı, buna karşılık sıvı yüklenmesine bağlı dispne ve ödem gibi komplikasyonları anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir (18,19).

Güncel yaklaşım, normovolemik hastalarda 1.5 mL/kg/saat hızında idame hidrasyon uygulanmasıdır. Hipovolemik hastalarda ise ilk iki saat içinde 10 mL/kg bolus verilmesi, ardından 1.5 mL/kg/saat hızında devam edilmesi önerilmektedir (18,19). Hastalar 3., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde volüm durumu ve sıvı yüklenmesi açısından yeniden değerlendirilmelidir (18).

Tedavinin yeterliliği klinik ve laboratuvar parametrelerle izlenmelidir. Kalp hızının 120/dk altında, idrar çıkışının 0.5 mL/kg/saat üzerinde ve ortalama arter basıncının 65-85 mmHg aralığında tutulması hedeflenir. Laboratuvar olarak BUN <20 mg/dL, hematokrit <%44 ve serum laktat <2 mmol/L olması yeterli perfüzyon göstergesi kabul edilir (11).

5.2. Ağrı Yönetimi

Ağrı, akut pankreatitin en belirgin semptomudur ve kontrol altına alınmaması hemodinamik instabiliteyi derinleştirebilir. Hafif olgularda nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar veya zayıf opioidler yeterli olabilir. Şiddetli ağrıda

hidromorfon veya fentanil gibi güçlü opioidler tercih edilir (11). Metamizol uygun hastalarda alternatif olabilir (20). Nörotoksisite riski nedeniyle meperidin önerilmez. Ağrı kontrolünde hasta kontrollü analjezi sistemleri kullanılabilir (1). Seçilmiş olgularda, özellikle kardiyovasküler veya solunumsal komorbiditesi bulunan ve şiddetli ağrısı olan hastalarda epidural analjezi düşünülebilir; ancak mortalite üzerindeki etkisine dair veriler net değildir (3).

5.3. Beslenme

“Pankreas istirahati” kavramı yerini erken enteral beslenme stratejisine bırakmıştır (21). İlk 24-72 saat içinde beslenmeye başlanması bağırsak bariyer bütünlüğünü korur, bakteriyel translokasyonu ve sistemik inflamasyonu azaltır (21).

Hafif ve orta şiddetli olgularda oral beslenmeye erken başlanabilir. Sıvıdan katıya kademeli geçiş yerine doğrudan düşük yağlı katı diyetle başlanmasının hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir (18). Oral alımı tolere edemeyen hastalarda nazogastrik veya nazojejunal enteral beslenme tercih edilir. Klinik sonuçlar açısından belirgin fark olmamakla birlikte uygulama kolaylığı nedeniyle nazogastrik yol genellikle ilk tercihtir (22).

5.4. Enfekte Nekrozda Antibiyotik

Steril nekrozda profilaktik antibiyotik önerilmez. (23) Ancak enfekte nekroz saptandığında veya güçlü klinik şüphe varlığında uygun spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Pankreatik nekroza iyi penetrasyon gösteren ajanlar arasında karbapenemler, kinolon-metronidazol kombinasyonu ve ileri kuşak sefalosporinler yer alır (24). Antibiyotik tedavisinin amacı enfeksiyon kontrolünü sağlamak ve nekrotik alanın duvarla çevrili nekroz (WON) evresine geçişini stabilize etmektir (25). Uygun medikal tedavi ile hastaların yaklaşık %39’unda invaziv girişime gerek kalmadan iyileşme sağlanabilmektedir (8).

5.5. Kritik İzlem ve Step-Up Yaklaşımı

Prokalsitonin düzeyinin 1.0 ng/mL eşik değeri üzerinden takibi, antibiyotik kullanım süresinin kısaltılmasına ve gereksiz tedavinin azaltılmasına yardımcı olabilir (26). Antibiyotik ve optimal destek tedavisine rağmen klinik iyileşme sağlanamayan veya sepsisi ilerleyen hastalarda perkütan ya da endoskopik drenajı içeren “step-up” yaklaşımı uygulanmalıdır (4).

6. Acil Servisten Yoğun Bakıma Sevk Kriterleri

Acil serviste başlangıç tedavisi yapılan hastalarda yoğun bakım gereksinimi; organ yetmezliği, klinik risk değerlendirmesi ve fizyolojik parametrelerin birlikte değerlendirilmesiyle belirlenir (5). Modifiye Marshall skoruna göre iki veya daha

fazla puan alan ve 48 saatten uzun süren organ yetmezliği bulunan hastalar şiddetli akut pankreatit olarak kabul edilir ve yoğun bakım takibi gerektirir (27). SIRS varlığı da yakın monitörizasyon gerektirir.

Enfekte nekroz, sepsis, abdominal kompartman sendromu ve diğer akut komplikasyonlar yoğun bakım endikasyonudur (4). Ayrıca ciddi hemodinamik instabilite, ileri solunum yetmezliği, ağır metabolik bozukluklar, anüri veya koma gibi klinik tablolar yoğun bakım gerektirir (9).

BISAP skorunun 3'ün üzerinde olması %15'in üzerinde mortalite riski ile ilişkilidir ve yoğun bakım ihtiyacını düşündürür (28). İleri yaş, morbid obezite, eşlik eden komorbiditeler ve mental durum değişikliği olan hastalarda daha düşük eşiklerle yoğun bakım değerlendirmesi yapılmalıdır (29).

7. Özet

Nekrotizan pankreatit, pankreas parankimi ve peripankreatik dokuda nekroz ile seyreden, yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan ağır bir klinik tablodur. Akut pankreatit olgularının %10-20'sini oluşturur ve mortalite oranı yaklaşık %15'tir . En sık nedenler safra taşları ve alkol olmakla birlikte hipertrigliseridemi ve bazı ilaçlar da etiolojide rol oynar. Patofizyolojide sindirim enzimlerinin pankreas içinde erken aktivasyonu sonucu gelişen otodigestion, kapiller kaçak, SIRS ve çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir. Tanı klinik, ağrı ve pankreatik enzim yüksekliği ile konur; nekrozun değerlendirilmesi için kontrastlı BT genellikle semptom başlangıcından 48 saat sonra planlanır. Revize Atlanta kriterlerine göre şiddet sınıflaması yapılır ve tedavi buna göre düzenlenir. Güncel yaklaşımda agresif sıvı tedavisi yerine kontrollü replasman önerilmekte, hiperkalsemi yoksa Ringer laktat tercih edilmektedir. Erken enteral beslenme enfeksiyon riskini azaltır. Enfekte nekrozda uygun antibiyotik tedavisi başlanmalı, yanıtız olgularda step-up yaklaşım uygulanmalıdır. Uzun dönemde diyabet ve ekzokrin yetmezlik sık görüldüğünden hastalar multidisipliner şekilde izlenmelidir. Sigara ve alkol kullanımının kesin olarak bırakılması prognoz açısından kritik öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

1. Wang CF, Tariq A, Chandra S. Acute Pancreatitis. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025.
2. Valverde-López F, Wilcox CM, Redondo-Cerezo E. Evaluation and management of acute pancreatitis in Spain. Gastroenterol Hepatol (Engl Ed). 2018;41(10):618-628.
3. Kokosis G, Perez A, Pappas TN. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview. World J Gastroenterol. 2014;20(43):16106.

4. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg.* 1993;128(5):586-590.
5. Hamesch K, Hollenbach M, Guilabert L, et al. Practical management of severe acute pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2025;133:1-13.
6. Ouyang G, Pan G, Liu Q, et al. The global, regional, and national burden of pancreatitis 1990-2017. *BMC Med.* 2020;18(1):388.
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012 revision. *Gut.* 2013;62(1):102-111.
8. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, et al. ACG guidelines: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(3):419-437.
9. Reisman A, Cho HJ, Holzer H. Unnecessary repeat enzyme testing in acute pancreatitis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(5):702-703.
10. Oğuzlar FÇ, Cesur E, Armağan HH, et al. Frontal QRS-T angle and inflammatory indices as predictors of pancreatic necrosis. *Medicine.* 2025;104(44):e45692.
11. Párniczky A, Mikó A, Uc A, et al. IAP revised guidelines on acute pancreatitis 2025. *Pancreatology.* 2025.
12. Arvanitakis, M., Delhayé, M., Bali, M., Van Gansbeke, D., Deviere, J., & Matos, C. (2003). The role of magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis: Correlation with computed tomography and with clinical severity and outcome. *Gastroenterology*, 124(4), A83-A84.
13. Ortiz Morales CM, Girela Baena EL, Olalla Muñoz JR, et al. Radiology of acute pancreatitis today. *Radiología (Engl Ed).* 2019;61(6):453-466.
14. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score. *Crit Care Med.* 1995;23(10):1638-1652.
15. Maatman TK, Mahajan S, Roch AM, et al. Disconnected pancreatic duct syndrome predicts failure of percutaneous therapy. *Pancreatology.* 2020;20(3):362-368.
16. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2009;96(3):267-273.
17. Khatua B, Yaron JR, El-Kurdi B, et al. Ringer's lactate prevents early organ failure. *J Clin Med.* 2020;9(1):263.
18. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(10):1070-1076.
19. Barrie J, Jamdar S, Smith N, et al. Mis-use of antibiotics in acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2018;18(7):721-726.

20. Peiró AM, Martínez J, Martínez E, et al. Efficacy and tolerance of Metamizole vs morphine for pancreatitis pain. *Pancreatology*. 2008;8(1):25-29.
21. Petrov MS, Windsor JA. Nutritional management of acute pancreatitis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(5):557-563.
22. Dutta AK, Goel A, Kirubakaran R, et al. Nasogastric vs nasojejunal feeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;26;3:CD010582.
23. Bai, Y., Gao, J., Zou, D. W., & Li, Z. S. (2008). Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 103(1), 104-110.
24. Baron, T. H., DiMaio, C. J., Wang, A. Y., & Morgan, K. A. (2020). American Gastroenterological Association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology*, 158(1), 67-75.
25. Boxhoorn L, van Dijk SM, van Grinsven J, et al. Immediate vs postponed intervention. *N Engl J Med*. 2021;385(15):1372-1381.
26. Howell MD, Davis AM. Management of sepsis and septic shock. *JAMA*. 2017;317(8):847-848.
27. Fagenholz, P. J., Fernández-Del Castillo, C., Harris, N. S., Pelletier, A. J., & Camargo Jr, C. A. (2007). Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003. *Annals of epidemiology*, 17(7), 491-e1.
28. Cho, J. H., Kim, T. N., Chung, H. H., & Kim, K. H. (2015). Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(8), 2387.
29. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP, et al. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1993;80(4):4



BÖLÜM 54

Termal Yanıklar ve Acil Serviste Yönetimi

Easma Arslan¹

1)TANIM VE PATOFİZYOLOJİ

Yanık deri veya diğer dokuların ısı, elektriksel deşarj, kimyasallar ya da radyasyon nedeniyle tahrip olmasıyla oluşur.(1) Cilde aktarılan önemli miktarda termal enerji, proteini denatüre eder ve pıhtılaştırır, bu da geri dönüşümsüz doku tahribatına yol açar. Bu pıhtılaşma bölgesinin çevresinde perfüzyonun azaldığı riskli bir alan bulunur [2]. Bu bölgedeki doku canlandırma çabaları perfüzyonu geri kazandırmada başarılı olduğu sürece kurtarılabilir.

Yanığa bağlı yaralanmalarda lokal hasar, sistemik yanıt ve metabolik değişiklikler yanığın şiddetini belirler. Isıya maruz kalmanın yoğunluğu ve süresi, yanık yarasının derinliğini belirleyecektir.[3]. Yüksek ısıya veya yüksek viskoziteye sahip sıcak sıvılarla uzun süreli cilt teması daha derin yanıklara neden olabilir. Yine çocukların epidermis ve dermislerinin yetişkinlerden daha ince olması nedeniyle derin yanıklar daha sık görülür. Bu nedenle yanığın derinliği ve şiddeti yaş ve maruz kalınan anatomik bölgeye göre değişkenlik gösterir.

Yanık yaralanmasının hemen ardından, hasarlı dokudan vazoaktif medyatörler (sitokinler, prostaglandinler ve oksijen radikalleri gibi) salınır [4]. Artan kılcal geçirgenlik, yanık çevresindeki interstisyel alana sıvı sızmasına neden olur. Özellikle büyük yanıkları olan hastalarda bu medyatörlere karşı sistemik yanıtlar gelişir. Toplam vücut yüzey alanı (TBSA) %40 veya daha fazla olan hastalarda miyokardiyal depresyon meydana gelebilir . Sonuç olarak, büyük yanıkları olan hastalar hipotansif (yanık şoku) ve ödemli (yanık ödemi) hale gelebilir.

Yanığa karşı gelişen hipermetabolik yanıt sonucu artmış kan basıncı ve kalp hızı, periferik insülin direnci ve artmış protein ve lipid katabolizması oluşur. Bu durum da vücut sıcaklığında artışa , protein kaybına, kas kaybına ve akut faz reaktanlarının sentezine yol açar. Tüm travma, cerrahi veya kritik durumdaki hastalarda görülen bu yanıtlar yanık hastalarında özellikle şiddetli ve kalıcı olur.

¹ Uzm. Dr., Orcid No: 0009-0003-7413-3279

Tablo 1 - Termal yaralanmanın fizyolojik etkileri:

Tintinalli's emergency medicine 9th edition ,chapter 217 s 1385

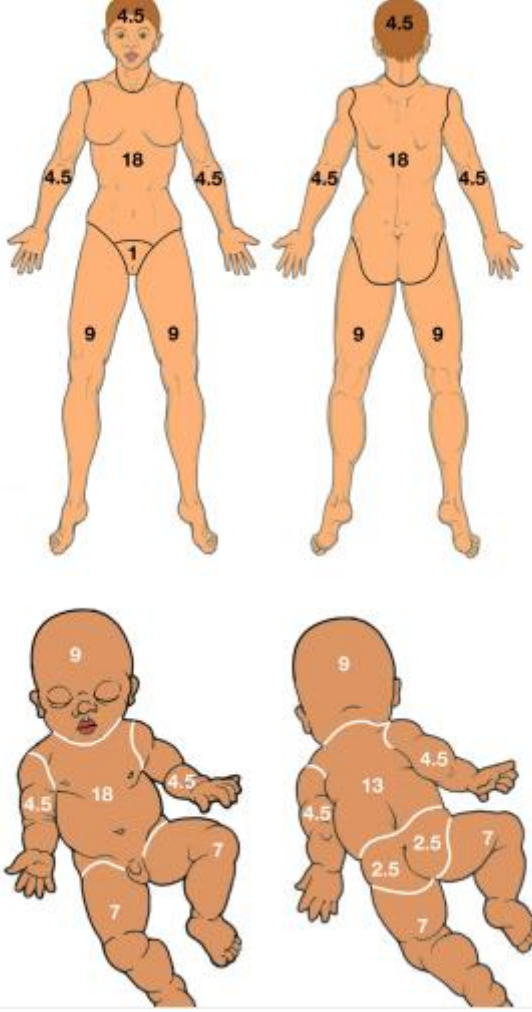
2)KLİNİK BULGULAR

2.1) **Yanık Boyutu** : Yanık boyutunun doğru bir şekilde tahmin edilmesi yanık tedavisini yönlendirmek ve hastanın ne zaman yanık merkezine sevk edileceğine karar vermek için çok önemlidir. Yanık yüzey alanı toplam vücut yüzey alanının yüzdesi (TBSA) olarak ifade edilir. Yüzeysel (birinci derece) yanıklar, TBSA yüzdesi yanık değerlendirmesine dahil edilmez.

Yetişkinlerde TBSA yüzdesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan iki yöntem Lund-Browder tablosu ve "Dokuzlar Kuralı"dır. Yanık düzensiz veya yamalı ise, avuç içi yöntemi daha faydalı olabilir.(5)

TBSA'yı tahmin etmenin hızlı bir yöntemi "Dokuzlar Kuralı"dır (6) Dokuzlarkuralında erişkin vücut yapısı, her biri %9'un katlarını temsil eden anatomik bölgelere ayrılmıştır.Baş, toplam vücut yüzey alanının %9'unu temsil eder..Her bir kol, toplam vücut yüzey alanının %9'unu temsil eder. Her bir bacak, toplam vücut yüzey alanının %18'ini temsil eder.Gövdenin ön ve arka kısımlarının her biri toplam vücut yüzey alanının %18'ini temsil etmektedir. Çocuklarda ise vücut yüzey alanı dağılımı belirgin şekilde farklıdır; çünkü küçük çocuklarda baş, toplam vücut yüzey alanının daha büyük bir kısmını oluşturur, alt ekstremiteler ise erişkinlere göre daha küçük bir oranı temsil eder.

Şekil 1- Dokuzlar Kuralı

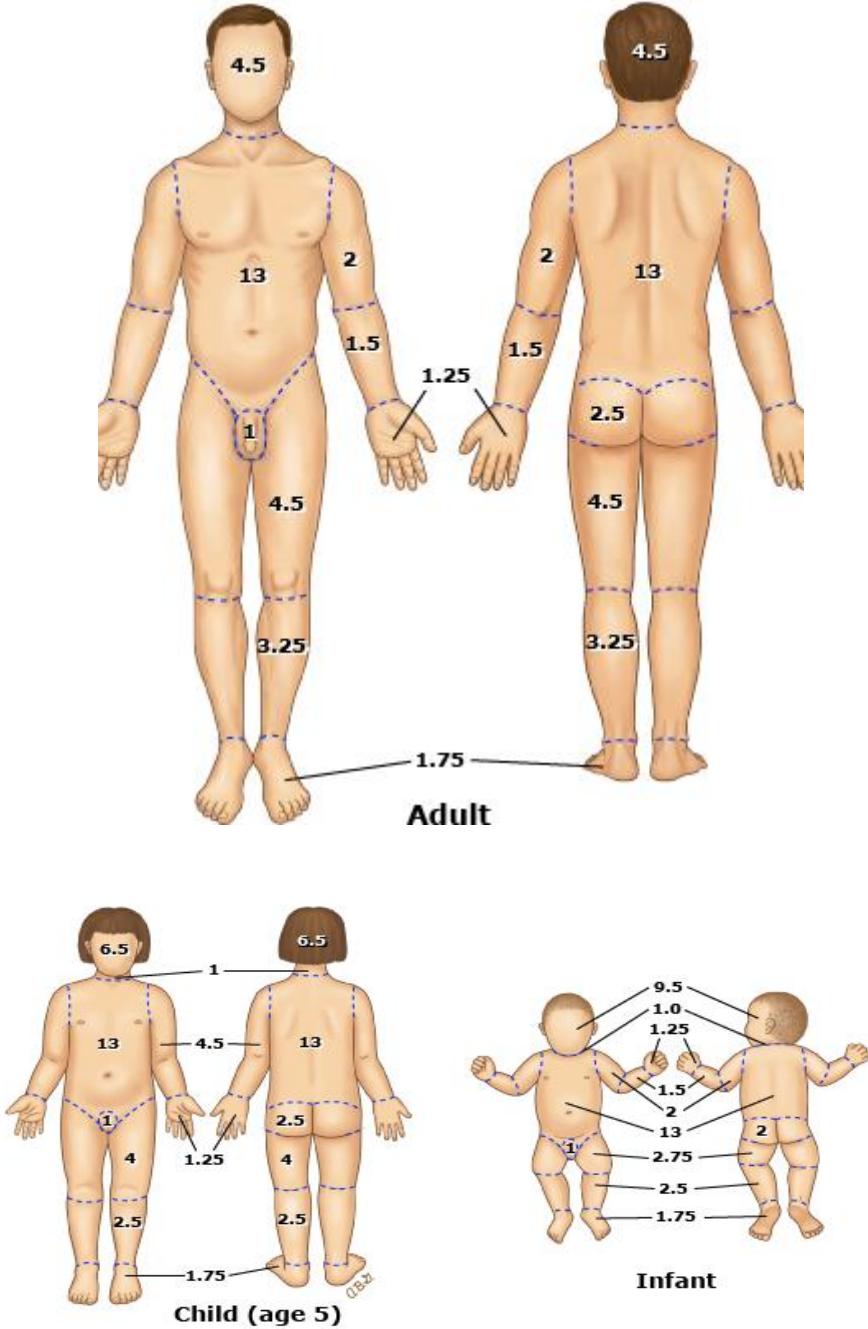


Advanced Trauma Life Support 11th Edition chapter 9 s 138

Geniş yanıklarda ise yanmamış alanları hesaplayıp 100 den çıkararak toplam yanık yüzdesini bulmak daha kolay olabilir. Hastanın arka yüzünü değerlendirmek için log-roll (yan çevirme manevrası) yapılması akılda tutulmalıdır.

Lund-Browder tablosu ise büyümeden etkilenen vücut yüzey alanının göreceli yüzdesini dikkate aldığı için çocuklarda önerilen yöntemdir [7,8].

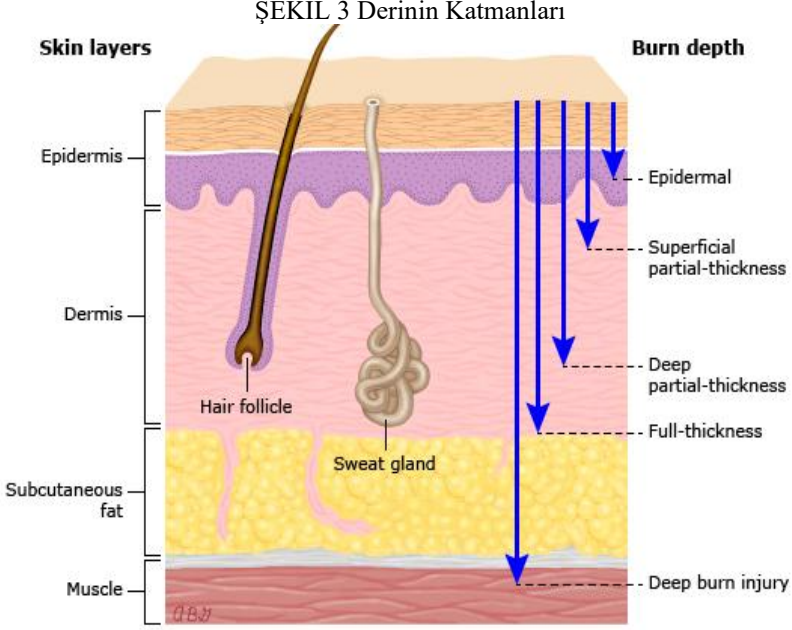
Şekil 2- Lund Browder Tablosu



Avuç içi yönteminde küçük veya yamalı yanıklar, hastanın avuç içi yüzey alanı kullanılarak yaklaşık olarak belirlenebilir. Parmaklar hariç hastanın avuç

içi, toplam vücut yüzey alanının yaklaşık %0,5'ini oluşturur ve parmaklar dahil olmak üzere tüm avuç içi yüzeyi çocuklarda ve yetişkinlerde %1'dir.

2.2) Yanığın Derinliği:



Epidermal (yüzeysel; eskiden birinci derece) yanıklar yalnızca derinin epidermal tabakasını etkiler. Kısmi kalınlıkta yanıklar (eskiden ikinci derece) epidermisi ve dermisen bir kısmını etkiler. Bunlar yüzeysel veya derin olarak sınıflandırılır. Tam kalınlıkta yanıklar (eskiden üçüncü derece) dermisen tüm katmanlarını tahrip eder ve genellikle alttaki deri altı dokusuna da zarar verir. Derin yanık yaralanması (eskiden dördüncü derece) alttaki yumuşak dokuya kadar uzanır ve kas ve/veya kemiği etkileyebilir(9)

a-Yüzeysel (birinci derece) yanıklar (örn. güneş yanığı); eritem (kızarıklık) ve ağrı ile karakterizedir, bül oluşumu yoktur. Bu yanıklar hayatı tehdit etmez ve belirgin bir inflamatuvar yanıt oluşturmazlar, sıvı resüsitasyonu gerekmez. birinci derece yanık alanları TBSA (Toplam Vücut Yüzey Alanı) hesaplamasına dahil edilmemelidir.

b-Kısmi kalınlık (ikinci derece) yanıklar Yüzeysel ve Derin kısmi kalınlık olarak sınıflandırılır. Yüzeysel kısmi kalınlık yanıklar nemli ve ağrılıdır. Homojen pembe renktedir. Dokunmakla solar (blanching pozitif). İntakt (patlamamış) büller olabilir. **Derin kısmi kalınlık yanıklar** ise daha kurudur, daha az ağrılıdır. Kırmızı veya alacalı (mottled) görünür. Dokunmakla solmaz (blanching negatif).

c-Tam kat (üçüncü derece) yanıklar genellikle deri benzeri bir görünümde olur. Cilt koyu kırmızı, kahverengi veya balmumu beyazı renkte

görünebilir. Yüzey genellikle kurudur. Dokunmakla solmaz. Hafif dokunma veya iğne batırmaya karşı ağrısızdır.

Tablo 2 – Yanık yaralarının derinliklerine göre özellikleri

Derinlik	Neden *	Dış görünüş	Duygu	İyileşme süresi
Yüzeysel (epidermal)	Ultraviyole ışınlarına maruz kalma (örneğin, güneş yanığı) * Çok kısa bir flaş	Yoğun kızarıklık Basınca beyazlaşır.	Acı verici	3 ila 6 gün
Yüzeysel kısmi kalınlıkta	Haşlanma (dökülme veya sıçrama) Kısa flaş	Kabarcıklar Nemli, kırmızı, ağlayan Basınca beyazlaşır.	Sıcaklığa, havaya ve dokunmaya karşı hassas.	7 ila 21 gün
Derin kısmi kalınlıkta	Haşlanma (dökülme) Alev Yağ Gres Kimyasal * İyonlaştırıcı radyasyon *	Kabarcıklar (kolayca açılabilir) Islak veya mumsu kuru Değişken renk (jelveli beyazdan peynir beyazına, oradan da kırmızıya) Basınç uygulanarak beyazlatma işlemi yavaş veya hiç gerçekleşmeyebilir.	Basınca karşı acı verici	>21 gün Genellikle cerrahi tedavi gerektirir.
Tam kalınlıkta	Haşlama (daldırma) Alev Buhar Yağ Gres Kimyasal * İyonlaştırıcı radyasyon *	Mumsu beyazdan derimsi griye, oradan da kömürleşmiş ve siyaha Kuru ve esnek olmayan Basınca beyazlatma yok	Sadece derin basınç	(Vücut yüzey alanının %2'sinden fazlasını kapsıyorsa) nadiren cerrahi müdahale olmadan iyileşir.

1. *Mertens DM, Jenkins ME, Warden GD. Ayakta tedavi gören yanık hastalarının yönetimi. Nurs Clin North Am 1997; 32:343.*
2. *Peate WF. Yanıkların ayakta tedavi yönetimi. Amerikan Aile Hekimi 1992; 45:1321.*
3. *Clayton MC, Solem LD. Buz yok, tereyağı yok. Birinci basamak hekimleri için yanık yönetimi konusunda tavsiyeler. Postgrad Med 1995*

3)Yanık Hastasının Transferi

Konsültasyon ve hasta nakli mevcut bölgesel olanaklar dikkate alınarak belirlenmelidir. Tetkik sonuçları, vital bulgular, verilen sıvılar ve idrar çıkışı gibi tüm önemli bilgiler belgelenmeli ve yanık yara alanının büyüklüğü kaydedilmelidir. Transport ekibinin nakil sırasında hastanın hava yolunu güvenli şekilde yönetilebileceğinden emin olunmalıdır.(10)

Tablo 3 - Amerikan Yanık Derneği'ne Göre Nakil (Sevk) Kılavuzları

Yanık hastalarının sevkine ilişkin yönergeler

	Transfer olasılığı göz önünde bulundurularak derhal görüşme yapılacaktır.	Danışma önerisi
Termal yanıklar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tam kalınlıkta yanıklar ▪ Kısmi kalınlık \geq%10 TBSA * ▪ Yüz, eller, cinsel organlar, ayaklar, perine bölgesi veya herhangi bir eklem üzerinde oluşan derin kısmi veya tam kalınlıkta yanıklar. ▪ Yanık ve diğer ek hastalıkları olan hastalar ▪ Eş zamanlı travmatik yaralanmaları olan hastalar ▪ Kötü kontrol edilen ağrı 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kısmi kalınlıkta yanıklar $<$%10 TBSA * ▪ Her boyuttaki potansiyel olarak derin yanıkların tümü
Solunum yolu yaralanması	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solunum yolu yaralanmasından şüphelenilen tüm hastalar 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Yüzde yanık izleri, yüz kollarında yanma veya duman maruziyeti gibi solunum yoluyla maruz kalma olasılığı bulunan belirtiler gösteren hastalar.
Pediatric (\leq14 yaş veya $<$30 kg)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Çocuklarda görülen tüm yanık vakaları, ağrı, pansuman değişimi ihtiyacı, rehabilitasyon, hasta/bakım veren ihtiyaçları veya kaza dışı travma nedeniyle yanık merkezine sevk edilmekten fayda görebilir. 	
Kimyasal yaralanmalar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tüm kimyasal yaralanmalar 	
Elektrik çarpmaları	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tüm yüksek voltajlı (\geq1000V) elektrik çarpmaları ▪ Yıldırım çarpması sonucu yaralanma 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Düşük voltajlı ($<$1000V) elektrik çarpmaları durumunda, gecikmiş semptom başlangıcı ve görme sorunları açısından tarama yapılması amacıyla yanık merkezinde muayene ve takip değerlendirilmelidir.

Kaynak: Yanık Hastalarının Sevk Edilmesine İlişkin Kılavuz. Amerikan Yanık Birliği 2022. Telif hakkı © 2022 Amerikan Yanık Birliği. <https://www.ameriburn.org/burn-care-team/resources/guidelines-for-burn-patient-referral>

4) Yanık Tedavisi

Yanıklarında ilk yapılması gereken işlem hasar kaynağının derhal ortadan kaldırılmasıdır .Bu genellikle alevin söndürülmesi ve hastanın alev, sıcak sıvı veya ısı kaynağından uzaklaştırılması ile başlar.

Hastane öncesinde öncelikle temel yaşam desteği sağlanmalı . ve genellikle ek oksijen verilmelidir. Hasta hızla hastaneye nakledilip nakli geciktirecek müdahaleleri en aza indirilmelidir. Yanmış giysiler ve takılar (hastaya yapışık olmadıkları sürece) çıkarılmalıdır. Bir saatten kısa süren nakillerde genellikle sıvı verilmesine gerek yoktur. Daha büyük yanıkları olan ve uzun süre nakledilen hastalarda intravenöz (IV) sıvı tedavisi gerekebilir.(11)

Yanık yarası oda sıcaklığında akan musluk suyu ile 20 dakika boyunca soğutulmalıdır. Soğutma işlemi yaralanmadan sonraki ilk 3 saat içinde başlatıldığında etkili olur. Özellikle geniş yanıklarda hipotermi gelişmemesine dikkat edilmelidir ve buz uygulanmamalıdır. Yanma süreci durdurulduktan sonra hasta hızla ılık, temiz ve kuru çarşaflarla hipotermiyi önlemek amacıyla örtülmelidir.

Kimyasal ajanlara bağlı yanıklarda erken dekontaminasyon önceliklidir. İlk müdahalede bulunan sağlıkçılar kontaminasyondan korunmaya dikkat etmelidir.Kuru kimyasal tozlar önce fırçalanarak uzaklaştırılmalıdır sonrasında yara yeri bol miktarda ılık irigasyon sıvısı ile yıkanmalıdır.(12)

Yanık merkezlerine yatırılan hastaların %2–14'ünde inhalasyon yaralanması görülür ve bu durum cilt yanığı olmaksızın da ortaya çıkabilir. Bu nedenle endotrakeal entübasyon gereksinimini belirlemek için erken değerlendirme esastır. Özellikle kapalı alanda duman ve kimyasal buhar maruziyeti öyküsü varlığında havayolu yaralanmasından şüphelenilmelidir..Yanık ve solunum yolu yaralanmalarını takiben ortaya çıkan akciğer komplikasyonları, ölümlerin %77'sine kadarından sorumludur ve bunların büyük çoğunluğu karbonmonoksit zehirlenmesinden kaynaklanmaktadır.(13)

Kapalı alan yangınına maruz kalmış hastalarda pulmoner durumun başlangıç değerlendirmesi için arteriyel kan gazı (AKG) analizi yapılmalıdır. CO zehirlenmesi olan hastada standart pulse oksimetre %98–100 satürasyon gösterebilir, gerçek oksijen satürasyonunu yansıtmaz. Gerçek oksijenasyon durumu arteriyel kan gazı ile değerlendirilmelidir ve COHb (karboksihemoglobin) düzeyi ölçülmelidir. Hastaya %100 oksijen uygulanmalıdır .Eğer COHb düzeyi henüz bilinmiyorsa, 4–6 saat boyunca %100 oksijen ile ampirik tedavi uygulanması uygundur.

Yün ipek poliüretan ve plastik gibi nitrojen içeren polimerler yanınca hidrojen siyanür oluşabilir ve siyanür toksisitesi spesifik tedaviye ihtiyaç duyar. (14) Nedeni “akılda tutulmalıdır.

Geniş ve derin yanık alanı, baş ve yüzde derin yanık, ağız içi yanığı boyun ve göğüste sirküler yanıklı hastalarda erken entübasyon düşünülmelidir. Ses kısıklığı, stridor, sternum retraksiyonu, sekresyonları temizleyememe, solunum yorgunluğu, yetersiz oksijenasyon veya ventilasyon, havayolu koruyucu reflekslerin bozulması hemen entübasyon gerektirir.

Yanık hastasında havayolu obstrüksiyonu her zaman hemen ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle hastanın havayolu durumu sık aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir. Klinik bulgular başlangıçta silik olabilir ve ilk 12–24 saat içinde progresif gelişebilir.(15)

Muayenede korneal yanıklar açısından göz muayenesi unutulmamalıdır. Parsiyel kat yanık TBSA sı > % 20 olan hastalara ileus gelişme riski yüksek olduğundan rutin olarak nazogastrik tüp takılmalı, idrar çıkışını izleyebilmek ve perine yanıklarında idrar retansiyonunu önleyebilmek için idrar sondası takılmalıdır.

Akut yanıklar hayatı tehdit eden kanamaya neden olmaz. Ancak sıvı kaybı ilerleyicidir ve büyük yanık yaralanması olan hastalarda erken yanık resüsitasyonu hemen başlatılmalıdır. Periferik IV damar yolu hızlı şekilde açılmıyorsa intraosseöz (IO) yol düşünülmelidir ve resüsitasyon geciktirilmemelidir. İzotonik sıvı resüsitasyonu ≤ 5 yaş: saatte 125 mL LR, 6–12 yaş: Saatte 250 mL LR, ≥ 13 yaş: Saatte 500 mL LR şeklinde başlanmalı ve sürdürülmelidir. Üçüncü boşluklara sıvı kaçaşının artırması nedeniyle hastada hipotansiyon ve ciddi hipovolemi bulguları yoksa rutin bolus sıvı önerilmez. Bolus sıvı uygulaması akut solunum sıkıntısı sendromu, pnömoni, çoklu organ yetmezliğı ve karın, ekstremit ve orbital kompartman sendromları dahil olmak üzere birçok morbidite ile ilişkilendirilmiştir.(16)

Büyük yanıkların ardından ilk 24 ila 48 saat içinde gelişebilen yanık şoku miyokardiyal depresyon ve artmış kapiller geçirgenlik ile karakterize olup intravasküler hacmin azalmasına neden olabilir. [17]. İntravasküler hacmi yeniden oluşturmak ve böylece uç organ perfüzyonunu korumak için sıvı resusitasyonu çok önemlidir. Resusitasyondaki gecikmeler ve yetersizlik artmış mortalite ile ilişkilidir.

Başlangıç sıvı resüsitasyonu, tipik olarak Laktatlı Ringer (LR) solüsyonu olmak üzere intravenöz kristaloid bir solüsyondan oluşur. LR, fizyolojik konsantrasyonlarda ana elektrolitler içerir ve laktat, büyük hacimlerde izotonik salin (yani %0,9 sodyum klorür) uygulanmasıyla ortaya çıkabilen hiperklorik asidoz insidansını azaltabilir.

Yanık resüsitasyonu yanık yüzey alanı (%TBSA) ile orantılı olarak gelişen kapiller kaçak ve ilerleyici sıvı kaybını yerine koymak amacıyla yapılır. Hiçbir formül, yanık hastasının sıvı ihtiyacını belirlemek için kesin bir yöntem değildir,

formüller yalnızca bir başlangıç noktası ve ilk sıvı resüsitasyonu için yol göstericidir.

Amerikan Yanık Birliği'nin uygulama kılavuzları, yetişkin hastalarda sıvı gereksinimlerini belirlemek için başlangıç noktası olarak modifiye Brooke formülünü kullanmayı önermektedir. Bu formüle göre, kısmi veya tam kalınlıkta yanıklarda, tedavinin ilk 24 saatinde IV sıvı gereksinimi, her bir TBSA yüzdesi için vücut ağırlığının 2 mL/kg'dır. Hesaplanan sıvı ihtiyacının yarısı ilk sekiz saatte, kalan yarısı ise sonraki 16 saatte verilir.

Parkland (Baxter olarak da bilinir) formülü de yanık hastalarında ilk resüsitasyon sıvı ihtiyaçlarını belirlemek için yaygın olarak kullanılmıştır. Bu formüle göre, kısmi veya tam kalınlıkta yanıklarda, ilk 24 saatlik tedavi süresince gereken sıvı miktarı, vücut ağırlığının her yüzdesi için vücut ağırlığının 4 mL/kg'ı kadardır ve intravenöz olarak verilir .(18) .

Ağır yanıkları olan yetişkinlerde başlangıç sıvı gereksinimlerini tahmin etmek için bir başka alternatif yöntem de Onlar Kuralı'dır . Bu basit yöntemde kısmi ve tam kalınlıkta yanık alanını (TBSA) en yakın yüzde 10'a yuvarlanır .Toplam vücut yüzey alanının yüzdesini 10 ile çarpılır. Sonuç, 40 ila 80 kg ağırlığındaki yetişkinler için başlangıç sıvı akış hızını mL/saat cinsinden verir.80 kg'dan fazla ağırlığa sahip hastalar için, vücut ağırlığındaki her 10 kg'lık artış için akış hızını saatte 100 mL artırmak gerekir..(19)

ATLS 11' de klinisyenlerin \geq %20 TBSA parsiyel veya tam kat yanıklarda tabloya göre formal resusitasyona başlanmasını önerilmektedir.. (20)

Tablo 4- Termal, Kimyasal ve Elektrik Yanıklarında Yaşa Göre Düzeltilmiş Saatlik Sıvı Hızları ve İdrar Çıkışı Hedefler

Yanık Kategorisi	Yaş / Ağırlık	Düzeltilmiş Saatlik Sıvı Hızı (mL/saat)	İdrar Çıkışı Hedefi
Termal veya Kimyasal Yanık	Erişkinler ve ≥ 13 yaş çocuklar	$2 \text{ mL LR} \times \text{kg} \times \% \text{TBSA} + 16$	0.5 mL/kg/saat ($\approx 30\text{--}50$ mL/saat)
	< 13 yaş çocuklar	$3 \text{ mL LR} \times \text{kg} \times \% \text{TBSA} + 16$	1 mL/kg/saat
	≤ 30 kg bebek ve küçük çocuklar	$3 \text{ mL LR} \times \text{kg} \times \% \text{TBSA} + 16$ + idame hızında D5LR	1 mL/kg/saat
Elektrik Yanığı	Tüm yaş grupları	$4 \text{ mL LR} \times \text{kg} \times \% \text{TBSA} + 16$	1–1.5 mL/kg/saat (idrar pigmentten temizlenene kadar)
	< 13 yaş çocuklar	Yukarıdaki hesaplama ek olarak idame hızında D5LR	1–1.5 mL/kg/saat

Advanced Trauma Life Support 11th Edition chapter 9 s 139

Sıvı resüsitasyonunun yeterliliğinin takip edilmesi herhangi bir sıvı resüsitasyon formülüne sıkı sıkıya bağlı kalmaktan daha önemlidir. Saatlik İdrar Çıkışı Erişkinlerde 30–50 mL/saat genellikle 0.5 mL/kg/saat , Pediatrik hastalarda (< 14 yaş) 1 mL/kg/saat olarak hedeflenmelidir. Hastanın yanıtına göre sıvı hızı saatlik olarak yeniden değerlendirilmelidir . İdrar çıkışı hedefin altındaysa saatlik sıvı hızı %10–30 artırılmalıdır. İdrar çıkışı hedefin üzerindeyse saatlik sıvı hızı %10–30 azaltılmalıdır. Resusitasyon hastanın yanıtına göre ayarlanmalı aşırı ve yetersiz resusitasyondan kaçınılmalıdır.

Küçük çocuklarda < 30 kg Yanık resüsitasyon sıvısına ek olarak idame hızında %5 dekstroz içeren LR (D5LR) almalıdır .Bu sıvı titre edilmez,minimum idameyi sağlar,hipoglisemiye önler.Hiperglisemi gelişirse dekstroz çıkarılır,glukoz düzeyleri izlenmeye devam edilir.

Hastanın değerlendirilmesi ve resusitasyonundan sonra sıra yanık yarasına gelir. Küçük ve orta büyüklükteki yanıklar için soğutma, yaralanma bölgesini en aza indirebilir bu nedenle derhal soğuk su veya tuzlu suya batırılmış gazlı bez kullanılarak soğutulmalıdır. Genellikle yaklaşık 12°C sıcaklıkta tuzlu suya batırılmış gazlı bezleri 15 ila 30 dakika süreyle uyguluyoruz. Yaralanmadan sonraki ilk birkaç saat içinde dokuyu yaklaşık 12°C 'ye soğutmak, yanıklardan kaynaklanan ağrıyı etkili bir şekilde azaltır. (21,22)

Büyük yanıklarda salin emdirilmiş bezler kullanmak hipotermiye neden olabileceğinden transfer planlanırken yanık alanının temiz ve kuru çarşaflarla örtülmesi yeterlidir. Küçük ve yüzeysel açık yanık yaralarında yapışmayan bir pansumanın uygulanması, transfer sırasında açık yaranın temiz ve korunmuş kalmasını sağlar. Yanık merkezine hızla sevk edilen hastalar temiz ve kuru bir çarşafa sarılabilir ve ek pansumana ihtiyaç duymazlar. Bunun dışında, kısmi ve

tam kalınlıkta tüm yanıklara pansuman yapılmalıdır. Yanık temizlendikten ve ince bir tabaka topikal antibiyotik uygulandıktan sonra, tipik olarak ince, yapışmayan, ağıl bir gazlı bez uygulanır. Bu yapışmayan pansumanın yararının etrafına sarılması yerine ardışık şeritler halinde uygulanmasıyla dolaşım bozukluğu en aza indirilir.(23)

Tablo 5- Yanıkta ilk yara bakımı

Öneri	Gereke
Transfer sırasında <u>strep</u> film veya yapışmayan pansuman kullanın	Kuru pansumanlar küçük ve <u>yüzeysel</u> yanıklara yapışır
Analjezi için küçük ve tekrarlayan IV <u>opioid</u> dozları kullanın	Daha hızlı ağrı kontrolü sağlar ve yanıtı göre titre edilebilir
<u>Yüzeysel</u> yaraların kurumasını önleyin	Kuruma ağrısını artırabilir
Pansumanları sıklık ve <u>konstriksiyon</u> açısından sık ağızla yeniden değerlendirin	Özellikle ödem geliştikçe sıkı pansumanlar ve bağlar derin doku hasarına yol açabilir
Yüzük ve diğer takılar ile giysileri erken çıkarın	Özellikle ödem geliştikçe <u>konstriktif</u> pansumanlar ve bağlar derin doku hasarına neden olabilir
Derin <u>sirkumferansiyel</u> yanıklara karşı dikkatli olun	Bu durumlarda nabızları izleyin ve etkilenen <u>ekstremiteleri elevasyona</u> alın
Ödem gelişmesinin zaman aldığını unutmayın	Yanmış, <u>eskar</u> içeren cilt gerilemez ve <u>konstriktif</u> yanık <u>eskarına</u> bağlı olarak hastalarda derin doku hasarı gelişebilir
Yanmış, <u>eskar</u> içeren cildin gerilemeyeceğini bilin	Derin <u>sirkumferansiyel</u> yanıklarda <u>eskarotomi</u> gerekebilir

Advanced Trauma Life Support 11th Edition chapter 9 s141

Yanık yarasına profilaktik olarak sistemik antibiyotik uygulanmamalıdır. Tetanoz durumu değerlendirilerek gerektiği şekilde tedavi edilmelidir. Rüptüre , büyük , hareketli eklem yerlerindeki büller debride edilebilir ancak temiz ve sağlam büllerin yönetimi tartışmalıdır. İğne aspirasyonu asla yapılmamalıdır çünkü bu enfeksiyon riskini artırır. Yüzeysel olmayan yanıkları olan tüm hastalara topikal antibiyotiklerle enfeksiyona karşı profilaksi uygulanır. Hasta hemen bir yanık merkezine sevk edilecekse, yanıklar temiz ve kuru pansumanlarla kapatılır ve yanık merkezinde antibiyotikler uygulanır.Topikal kemoprofilaksi, yara epitelizasyonu tamamlanana kadar genellikle devam ettirilir. (24)

Topikal antibiyotik seçimi, tedavi acil serviste başlatılıyorsa, yanık merkezi veya kabul ekibiyle görüşülerek yapılmalıdır. Klasik olarak, enfeksiyonu önlemek için gümüş sülfadiazin kullanılır. Sülfonamid aşırı duyarlılığı olanlarda, hamile hastalarda, yenidoğanlarda ve emziren kadınlarda göz veya ağız çevresinde kullanılmamalıdır. Bu kişilerde basitrasin iyi bir alternatif topikal antibiyotiktir. Üçlü antibiyotikler (örneğin, polimiksin B , neomisin) de kullanılabilir.

Derin yanıklarda cilt elastikiyetinin azalması ile yumuşak dokuda artan ödemin birleşimi sonucunda kompartman sendromu gelişebilir. Eğer eskar bulunan bir ekstremitede kompartman sendromundan şüpheleniliyorsa, yanmış deriyi gevşetmek amacıyla eskarotomi endikedir.

ŞEKİL 4



Alt ekstremitte eskaratomisi



Konvansiyonel eskarotomi

Eğer skardan kaynaklanan daralma yeterli göğüs hareketini engelliyor ve solunumu zorlaştırıyorsa, boyun veya göğüste eskarotomi gerekebilir.(25)

Şekil 5



Göğüs duvarı yanığı için yapılan eskarotomi

Yanık yaraları son derece ağrılı olabilir ve agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Özellikle yüzeysel parsiyel kat yanıkları çok ağrılıdır. Opioid analjezikler, orta ila şiddetli akut ağrı için birinci basamak tedavi olarak kullanılır. İntravenöz morfin, ciddi yanıkları olan hastalar için ilk tercihtir.(26) Bu hastalar, son derece yüksek dozlarda intravenöz morfin veya diğer opioidlere ihtiyaç duyabilirler. Ağır yanık hastalarında ise ağrıdan ziyade hipoksemi veya hipovolemiye bağlı olarak huzursuz ve anksiyeteli olabilir. Bu hastalara benzodiazepin verilebilir. Ekstremiteleri etkileyen yanıkları olan hastalar için periferik sinir bloğu uygulamaları ağrı kontrolü sağlanmasında yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. American Burn Association White Paper. Surgical management of the burn wound and use of skin substitutes. Copyright 2009. www.ameriburn.or (Accessed on January 04, 2010)
2. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. Hettiaratchy S, Dziewulski P, BMJ. 2004;328(7453):1427.
3. Acil Tıp Klinikleri Kuzey Amerika. 2007 Şubat;25(1):135-46
4. Paro JA, Gurtner GC. Yanıkların patofizyolojisi ve değerlendirilmesi. İçinde: Oxford Yoğun Bakım Ders Kitabı, 2. Baskı, Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni L, Singer M (Eds), Oxford University Press, Oxford 2016.
5. J Burn Care Rehabil. 1995 Nov-Dec;16(6):605-6. doi: 10.1097/00004630-199511000-00008.
6. Yanıkların ilk müdahalesi. Monafo WW Engl J Med. 1996;335(21):1581.
7. Ayakta tedavi gören yanık hastalarının yönetimi. Mertens DM, Jenkins ME, Warden GD Nurs Clin North Am. 1997;32(2):343.
8. -Woodson LC, Sherwood ER, Aarsland A ve diğerleri. Yanık hastaları için anestezi. İçinde: Toplam Yanık Bakımı, 3. baskı, Herndon DN (Ed), Saunders Elsevier, Philadelphia 2007. s.196
9. Outpatient burn management.Mertens DM, Jenkins ME, Warden GD .Nurs Clin North Am. 1997;32(2):343.
10. *Yanık Hastalarının Sevk Edilmesine İlişkin Kılavuz. Amerikan Yanık Birliği 2022*
11. Consensus on the prehospital approach to burns patient management. Allison K, Porter K Emerg Med J. 2004;21(1):112 Emerg Med J 2004 Jan;21(1):112-4. doi: 10.1136/emj.2003.008789.
12. Advanced Trauma Life Support 11th Edition s136
13. N Engl J Med 1998 Feb 5;338(6):362-6. doi: 10.1056/NEJM199802053380604.
14. Tintinalli's emergency medicine 9th edition ,chapter 217 ss.1388
15. *Mertens DM, Jenkins ME, Warden GD. Ayakta tedavi gören yanık hastalarının yönetimi. Nurs Clin North Am 1997; 32:343. tablo derinlikleri yanığın*
16. *Multicenter Study Ann Surg. 2007 Apr;245(4):622-8. doi: 10.1097/01.sla.0000252572.50684.49. The association between fluid administration and outcome following major burn: a multicenter study*

17. *Practice Guideline J Burn Care* . 2024 May 6;45(3):565-589. doi: 10.1093/jbcr/irad125. *American Burn Association Clinical Practice Guidelines on Burn Shock Resuscitation*
18. *Ann N Y Acad Sci*. 1968 Aug 14;150(3):874-94. doi: 10.1111/j.1749-6632.1968.tb14738.x *Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns*
19. *Comparative Study J Trauma* 2010 Jul;69 Suppl 1:S49-54. doi 10.1097/TA.0b013e3181e425f1 *Simple derivation of the initial fluid rate for the resuscitation of severely burned adult combat casualties: in silico validation of the rule of 10*
20. *Advanced Trauma Life Support 11th Edition chapter 9 s136*
21. *Review Nurse Pract*. 1995 Aug;20(8):74, 77-9, 83 passim.
22. *The primary care management of burns*
23. *Burns Incl Therm Inj*. 1982 Nov;9(2):101-10. doi: 10.1016/0305-4179(82)90056-0. *Cold treatment of burns*
24. *J Pediatr Health Care*. 1992 Jan-Feb;6(1):32-7. doi: 10.1016/0891-5245(92)90063-a. *Ambulatory management of burns in children*
25. *Meta-Analysis Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 6;2013(6):CD008738. doi: 10.1002/14651858.CD008738.pub2. *Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection*
26. *Case Reports Prehosp Emerg Care*. 2010 Jul-Sep;14(3):349-54. doi: 10.3109/10903121003770670. *Out-of-hospital chest escharotomy: a case series and procedure review*
27. *J Burn Care Res*. 2020 Nov 30;41(6):1129-1151. doi: 10.1093/jbcr/iraa119.
28. *American Burn Association Guidelines on the Management of Acute Pain in the Adult Burn Patient: A Review of the Literature, a Compilation of Expert Opinion, and Next Steps*



BÖLÜM 55

Gebelikte Beden Algısı

Memnuniyetsizliğinin Yönetiminde

Mindfulness Temelli Bakım, Ebelik ve

Hemşirelik Yaklaşımı

Mahizer Elif Aras¹ & Yeter Çuvadar Baş²

Giriş

Gebelik, kadın yaşam döngüsünde biyolojik, psikolojik ve sosyal dönüşümlerin eş zamanlı yaşandığı özgün bir gelişimsel dönemdir. Bu süreç yalnızca fizyolojik değişimlerle sınırlı olmayıp, kadının benlik algısını, kimlik yapılanmasını ve sosyal rollerini yeniden yapılandırmasını gerektiren çok boyutlu bir geçiş evresi olarak değerlendirilmektedir. Anne adayları gebelik sürecinde hem annelik rolüne hem de hızla değişen bedenlerine uyum sağlama çabası içerisinde. Gebelik boyunca meydana gelen kilo artışı, beden formundaki belirgin değişiklikler ve toplumsal güzellik normları, kadının beden algısını önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Duncombe et al., 2008; Skouteris, 2005; Watson, 2015). Özellikle modern toplumlarda zayıflık idealinin içselleştirilmiş olması, gebelikte fizyolojik olarak beklenen değişimlerin dahi olumsuz değerlendirilmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle beden algısı, yalnızca fiziksel görünümün değerlendirilmesi değil; bireyin kendi bedenine yönelik bilişsel değerlendirmelerini, duygusal tepkilerini ve davranışsal tutumlarını içeren çok boyutlu bir yapı olarak tanımlanmaktadır (Cash et al., 2004).

Gebelik deneyimi, kadınlar tarafından heterojen biçimlerde anlaşılmaktadır. Bazı kadınlar için bu dönem üretkenliğin, güçlenmenin ve yaşamın sürekliliğinin sembolü olarak algılanırken; bazıları açısından beden üzerindeki hızlı ve kontrol dışı değişimler nedeniyle psikolojik kırılmalık yaratabilmektedir. Özellikle fiziksel görünümdeki dönüşümün bireyin öz-değeriyle ilişkilendirilmesi, gebelik sürecinde beden algısına yönelik memnuniyetsizlik riskini artırabilmektedir. Bu bağlamda, fiziksel çekiciliğin azaldığına ilişkin öznel algılar, kontrol kaybı hissi ve yetersizlik düşünceleri gebelikte stres yanıtını tetikleyebilmektedir. Literatür, gebelik döneminde beden algısı memnuniyetsizliğinin yalnızca görünümle sınırlı bir sorun olmadığını;

¹ Yl. Öğr., Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ebelik
ORCID: 0009-0002-6636-3819

² Öğr. Gör., Gedik Üniversitesi, Gedik Meslek Yüksekokulu
ORCID: 0000-0001-9020-1655

anksiyete düzeylerinde artış, depresif belirtiler ve düşük benlik saygısı ile anlamlı biçimde ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca olumsuz beden algısının prenatal bağlanma, gebeliğe uyum ve doğum sonrası ruh sağlığı üzerinde dolaylı etkiler oluşturabileceği bildirilmektedir. Bu bulgular, gebeliğin yalnızca fizyolojik parametreler üzerinden izlenmesinin yeterli olmadığını; psikososyal değerlendirme ve destekleyici bakım yaklaşımlarının prenatal bakımın ayrılmaz bir parçası olması gerektiğini ortaya koymaktadır (Aksoy Derya et al., 2020; Henriques et al., 2015; Kirk & Preston, 2019; Meireles et al., 2017).

Gebelik döneminde beden algısına yönelik memnuniyetsizlik, yalnızca estetik kaygılarla sınırlı bireysel bir sorun olarak değil; maternal ve fetal sağlığı etkileyebilen önemli bir halk sağlığı meselesi olarak ele alınmalıdır. Beden algısındaki olumsuz değerlendirmeler, gebelik sürecinde sağlıksız kilo kontrol davranışları, düzensiz yeme örüntüleri ve yeme bozukluğu belirtileri ile ilişkili bulunmuştur (Watson, 2015). Bunun yanı sıra, beden memnuniyetsizliğinin doğum korkusunda artışla bağlantılı olabileceği ve psikolojik stres düzeyini yükseltebileceği bildirilmektedir. Araştırmalar, olumsuz beden algısının anksiyete, depresif belirtiler ve düşük öz saygı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir (Clark et al., 2009; Watson, 2015). Bu psikolojik belirtiler, yalnızca annenin ruhsal iyilik halini zedelemekle kalmayıp; prenatal bakım davranışlarını, gebeliğe uyumu ve sağlık hizmeti kullanımını da etkileyebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün vurguladığı üzere, gebelikte maternal ruh sağlığı sorunları fetal gelişim, doğum sonuçları ve erken dönem anne-bebek etkileşimi üzerinde dolaylı ve doğrudan etkiler oluşturabilmektedir (World Health Organization [WHO], 2022).

Gebelikte beden algısı memnuniyetsizliğinin yönetimi ve stres düzeyinin azaltılmasına yönelik müdahale yaklaşımları arasında mindfulness temelli uygulamalara yönelik ilgi son yıllarda belirgin biçimde artmıştır. Mindfulness, bireyin dikkatini bilinçli ve amaçlı bir şekilde mevcut ana yöneltmesi, deneyimlerini yargılayıcı olmayan bir tutumla fark etmesi ve kabul etmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu yaklaşım, özellikle bedenle ilişkili bilişsel değerlendirmelerin yeniden yapılandırılmasında ve duygusal düzenleme süreçlerinde etkili bir psikoeğitsel araç olarak değerlendirilmektedir. Mindfulness Temelli Stres Azaltma Programı (Mindfulness-Based Stress Reduction; MBSR), 1990'lı yıllarda Jon Kabat-Zinn tarafından klinik uygulamalara kazandırılmış olup kronik stres, anksiyete, ağrı yönetimi ve beden farkındalığının artırılması gibi alanlarda yaygın biçimde kullanılmaktadır. MBSR'nin temel bileşenleri arasında bilinçli nefes, beden taraması (body scan), meditasyon ve yargısız farkındalık pratiği yer almaktadır. Literatürde mindfulness temelli müdahalelerin öz-şefkat düzeyini artırdığı; buna bağlı olarak beden algısına yönelik olumsuz bilişsel örüntüleri azalttığı ve gebelikte algılanan stres ile anksiyete düzeylerinde düşüş sağladığı bildirilmektedir (Braun et al., 2016; Dunn et al., 2012).

Mindfulness uygulamalarının özellikle gebelikte değişen beden algısına yönelik kabul sürecini güçlendirdiği, kadının bedensel dönüşümleri tehdit edici değil, işlevsel ve anlamlı bir süreç olarak yeniden çerçevelemesine katkı sağladığı düşünölmektedir. Bu durum, yalnızca bireysel psikolojik iyilik halini desteklemekle kalmamakta; prenatal bağlanma ve doğuma yönelik algı üzerinde de olumlu etkiler oluşturabilmektedir. Uluslararası Ebelik Konfederasyonu'nun (ICM) ebelik yetkinlik çerçevesinde vurguladığı üzere, ebelerin gebelik sürecinde kadınların psikososyal iyilik halini destekleyici bakım sunması temel mesleki sorumlulukları arasında yer almaktadır (International Confederation of Midwives [ICM], 2014). Bu bağlamda mindfulness temelli ebelik bakımı; gebelerin beden farkındalıklarını artırmayı, öz-şefkat gelişimini desteklemeyi ve değişen bedene yönelik kabul süreçlerini güçlendirmeyi hedefleyen bütöncöl bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir. Böyle bir yaklaşım, beden algısı memnuniyetsizliğinin yönetiminde koruyucu ve güçlendirici bir bakım modeli sunmaktadır (ICM, 2014).

Gebelikte Beden Algısı Memnuniyetsizliği

Beden Algısı Kavramı

Beden algısı, bireyin kendi bedenine ilişkin bilişsel değerlendirmelerini, duygusal tepkilerini ve davranışsal tutumlarını kapsayan çok boyutlu bir kavramdır. Bu kavram yalnızca bedenin fiziksel özelliklerinin algılanmasını değil; bireyin bedenini nasıl deneyimlediğini, bedensel değişimleri nasıl anlamlandırdığını ve bu deneyimlere hangi duygusal anlamları yüklediğini de içermektedir. Dolayısıyla beden algısı, öz-değer, benlik saygısı ve kimlik gelişimi ile yakından ilişkili dinamik bir yapı olarak değerlendirilmektedir (Cash et al., 2004). Bireyin yaşam döngüsünün farklı evrelerinde karşılaştığı biyolojik ve sosyal değişimler, beden algısının yeniden yapılandırılmasını gerektirebilmekte; bu nedenle beden algısı uyum süreçleriyle doğrudan bağlantılıdır.

Güncel literatür, beden algısının yalnızca bireysel bir değerlendirme süreci olmadığını; sosyal çevre, kültürel normlar ve medya mesajları tarafından şekillendirilen sosyokültürel bir yapı olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle sosyal medya platformlarının yaygınlaşmasıyla birlikte standartlaştırılmış ve çoğu zaman gerçekçi olmayan güzellik ideallerinin görünürlüğü artmıştır. Bu durum, bireylerin kendi bedenlerini idealize edilmiş görsellerle karşılaştırmasına ve beden algısında memnuniyetsizlik riskinin yükselmesine yol açabilmektedir. Araştırmalar, sosyal medya maruziyetinin özellikle kadınlarda beden algısı üzerinde baskı oluşturabildiğini ve bunun öz-değer algısı, benlik saygısı, psikolojik iyilik hali ve genel ruh sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini göstermektedir (Fardouly, 2020; Vandebosch et al., 2021).

Beden Algısında Memnuniyetsizlik

Beden algısında memnuniyetsizlik, bireyin bedenini ağırlıklı olarak olumsuz duygu ve bilişsel değerlendirmeler üzerinden algılaması ve değerlendirmesi durumudur. Bu süreçte kişi bedenini yetersiz, kusurlu ya da toplumsal olarak idealize edilen güzellik normlarının dışında konumlandırabilmektedir. Söz konusu olumsuz değerlendirme örüntüsü, öz-değer algısını zedeleyerek ruh sağlığı üzerinde belirgin etkiler oluşturabilmektedir (Cash et al., 2004). Beden algısına yönelik memnuniyetsizlik, yalnızca fiziksel görünümle ilgili bir hoşnutsuzluk değil; benlik saygısı, kimlik yapılanması ve psikolojik dayanıklılık ile ilişkili çok katmanlı bir yapıyı ifade etmektedir.

Güncel araştırmalar, beden algısının sosyal medya maruziyeti ile güçlü biçimde ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Merino ve arkadaşlarının (2024) beden algısı, psikolojik iyi oluş ve sosyal medya kullanımı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada; özellikle Instagram ve Facebook gibi görsel ağırlıklı platformlarda idealize edilmiş beden imgelerine sürekli maruz kalmanın bireylerde sosyal karşılaştırma eğilimini artırdığı ve bunun beden memnuniyetsizliği ile psikolojik sıkıntı düzeylerinde artışa yol açtığı saptanmıştır. Çalışmada düşük öz saygı, depresif belirtiler ve yeme bozukluğu riskinin sosyal medya temelli beden karşılaştırmaları ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (Merino, 2024).

Beden algısının yalnızca medya etkisiyle değil, kültürel ve sosyodemografik değişkenlerle de şekillendiği bildirilmektedir. Çakıcı ve arkadaşlarının (2021) yürüttüğü araştırmada, etnik köken ve kültürel yapının beden algısı üzerinde belirleyici olduğu; toplumsal onayın ön planda olduğu kolektivist kültürlerde beden memnuniyetsizliğinin daha yaygın görülebildiği belirtilmiştir. Ayrıca beden algısındaki farklılıkların akran ilişkileri ve sosyal uyum süreçlerini de etkileyebileceği vurgulanmıştır. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise kadınlarda beden memnuniyetsizliğinin erkeklere kıyasla daha yüksek oranda görüldüğü rapor edilmiştir (Çakıcı ve ark., 2021). Benzer biçimde, 20–55 yaş arası kadınlarla yürütülen bir çalışmada, katılımcıların önemli bir bölümünün beden ağırlığından memnun olmadığı ve çoğunluğun kilo verme isteği taşıdığı belirlenmiştir. Aynı araştırmada, daha düşük beden kitle indeksine sahip bireylerin daha olumlu kişilik özellikleriyle ilişkilendirildiği ve artan yaş, yüksek VKİ ve kronik hastalık varlığının beden memnuniyetsizliği ile anlamlı biçimde ilişkili olduğu saptanmıştır (Ergün ve ak., 2022).

Bu bulgular, beden algısının tek boyutlu bir kavram olarak ele alınamayacağını; biyolojik özellikler, sosyokültürel normlar, medya etkileri ve bireysel psikolojik süreçlerin etkileşimiyle şekillenen çok katmanlı bir yapı olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla beden algısı memnuniyetsizliği, bireysel bir algı sorunu olmanın ötesinde, ruh sağlığı ve sosyal uyum süreçleriyle ilişkili

karmaşık bir psikososyal fenomen olarak değerlendirilmelidir (Çakıcı ve ark., 2024; Ergün ve ark., 2022).

Gebelikte Beden Algısı ve Memnuniyetsizlik

Gebelik, kadın yaşam döngüsünde biyolojik, hormonal ve psikososyal dönüşümlerin eş zamanlı yaşandığı kritik bir gelişimsel dönemdir. Bu süreçte meydana gelen fizyolojik değişimler yalnızca bedensel işlevleri değil, aynı zamanda kadının bedenine ilişkin algı ve değerlendirmelerini de etkilemektedir. Gebeliğe bağlı olarak ortaya çıkan kilo artışı, abdominal bölgede genişleme, meme dokusunda hacim ve hassasiyet artışı, cilt pigmentasyon değişiklikleri ve stria oluşumu gibi somatik değişimler, kadının beden deneyimini yeniden yapılandırmasını gerektirmektedir. Bu bedensel dönüşümler bazı kadınlar tarafından anneliğin doğal ve anlamlı bir göstergesi olarak yorumlanmakta; gebelik “üretkenlik” ve “mucizevi bir süreç” çerçevesinde olumlu biçimde anlamlandırılabilir. Buna karşın, toplumsal güzellik normlarının zayıflık ve estetik bütünlüğü ön plana çıkaran yapısı, gebelikteki fizyolojik değişimlerin olumsuz değerlendirilmesine yol açabilmektedir. Bu durum, beden algısında ambivalan bir deneyim ortaya çıkarabilmektedir. Nitekim bazı kadınlar gebeliği hem kutsal ve değerli bir süreç olarak görürken hem de değişen bedenleri nedeniyle memnuniyetsizlik yaşayabilmektedir; hatta aynı gebelik sürecinde farklı zaman dilimlerinde bu iki algı arasında geçişler gözlenebilmektedir (Gür & Pasinlioğlu, 2020).

Gebelikte Trimesterlere Göre Beden Algısı ve Memnuniyetsizlik

Birinci Trimesterde Beden Algısı ve Memnuniyetsizlik

Gebelik dönemi, fizyolojik ve psikososyal değişimlerin zamansal olarak farklı özellikler gösterdiği üç evreye ayrılmakta ve bu evreler trimester olarak adlandırılmaktadır. Birinci trimester, gebeliğin ilk 13 haftasını kapsayan ve kadının gebelik deneyimiyle ilk kez karşılaştığı uyum dönemini ifade etmektedir. Bu evrede fiziksel değişiklikler çoğu zaman dışarıdan belirgin olmayabilmekle birlikte, hormonal düzeylerdeki hızlı artışlar belirgin somatik ve duygusal etkiler yaratabilmektedir. Özellikle östrojen ve progesteron seviyelerindeki yükselme; bulantı, kusma, yorgunluk, uyku düzensizlikleri ve duygu durum dalgalanmaları ile ilişkilendirilmektedir. Bu fizyolojik belirtiler, kadının bedenine ilişkin algısında geçici bir kontrol kaybı ya da yabancılaşma hissine yol açabilmektedir. Bedensel duyuların yoğunlaşması ve öngörülemezliği, bazı kadınlarda bedenle kurulan ilişkinin yeniden yapılandırılmasını gerektirmektedir. Değişen bedene uyum süreci özellikle planlanmamış gebeliklerde ya da gebelik öncesinde beden algısı memnuniyetsizliği yaşayan kadınlarda daha zorlayıcı olabilmektedir. Bu grupta kaygı düzeyinin artabileceği ve olumsuz beden değerlendirmelerinin gebelik sürecine taşınabileceği bildirilmektedir (Kök et al., 2018).

İkinci Trimesterde Beden Algısı ve Memnuniyetsizlik

İkinci trimester, gebeliğin 14. ile 27. haftaları arasını kapsamakta olup, çoğu kadın için fizyolojik ve psikolojik açıdan görece daha dengeli bir dönem olarak tanımlanmaktadır. Bu evrede birinci trimesterde sık görülen bulantı, kusma ve belirgin yorgunluk gibi semptomların azalmasıyla birlikte enerji düzeyinde artış gözlenebilmekte ve gebeliğe uyum süreci belirgin şekilde kolaylaşabilmektedir. Kadının gebeliği daha somut biçimde deneyimlemesi, fetal hareketleri hissetmeye başlaması ve bedensel değişimleri anlamlandırması, psikolojik dengeyi destekleyebilmektedir.

Literatürde, çok yönlü beden-benlik ilişkileri ölçeği kullanılarak yapılan çalışmalarda ikinci trimesterdeki gebelerin beden algısı puanlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Özellikle “görünüş yönelimi” ve “sağlık yönelimi” alt boyutlarında elde edilen yüksek skorlar, kadınların değişen bedenlerini daha fazla kabul ettiklerini ve gebeliği sağlıklı bir süreç olarak içselleştirdiklerini göstermektedir (Kök et al., 2018). Bu bulgu, ikinci trimesterde beden algısının daha olumlu bir çerçevede yeniden yapılandırılabilmesine işaret etmektedir. Bedensel değişimlerin hastalık ya da kayıp olarak değil, fizyolojik ve anlamlı bir dönüşüm olarak algılanması, bu dönemde psikolojik uyumun güçlenmesine katkı sağlamaktadır. Hormonal dengenin görece stabil hale gelmesi ve enerji artışı ile birlikte bazı kadınlarda libido düzeyinde artış gözlenebilmektedir. Yapılan araştırmalar, olumlu beden algısının artan cinsel istek ve doyum ile ilişkili olduğunu; kadının kendisini çekici ve yeterli hissetmesinin eşler arası iletişim ve uyumu desteklediğini göstermektedir. Beden algısı olumlu olan gebelerin cinsel yaşamda daha az kaygı yaşadığı ve bunun çiftler arasındaki duygusal bağın güçlenmesine katkı sunduğu bildirilmektedir (Çerçer ve ark., 2025).

Olumlu beden algısının yalnızca bireysel psikolojik iyilik hali ile sınırlı kalmadığı; prenatal bağlanma ve fetal gelişim parametreleri ile de ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Karatlı'nın (2020) çalışmasında, bedenini kabul eden ve gebelikteki değişimleri içselleştiren anne adaylarında prenatal bağlanma düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, olumlu psikolojik uyum ile bazı biyokimyasal göstergeler (örneğin estriol düzeyi) ve fetal büyüme parametreleri arasında ilişki bulunduğu rapor edilmiştir. Bu bulgular, maternal psikolojik durumun fizyolojik süreçlerle etkileşim halinde olabileceğini düşündürmektedir; ancak söz konusu ilişkilerin nedensellik çerçevesinde daha ileri araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, ikinci trimesterde olumlu beden algısı; annenin ruhsal iyilik halini koruması, eş ilişkisini güçlendirmesi, prenatal bağlanmayı artırması ve gebeliğe uyum sürecini desteklemesi açısından önemli bir rol oynamaktadır. Bu dönem, beden algısının yeniden yapılandırılması ve güçlendirilmesi için müdahaleye açık bir “fırsat penceresi” olarak değerlendirilebilir (Karatlı, 2020).

Üçüncü Trimesterde Beden Algısı ve Memnuniyetsizlik

Üçüncü trimester, gebeliğin 28. ile 40. haftaları arasını kapsamakta olup, fiziksel değişimlerin en belirgin hale geldiği dönemdir. Bu evrede artan beden kitle indeksi (VKİ), abdominal genişleme ve hareket kabiliyetinde azalma gibi faktörler, bazı kadınlarda bedensel kontrol kaybı algısını güçlendirebilmektedir. Özellikle VKİ'nin 30'un üzerinde seyretmesi, beden algısında memnuniyetsizlik riskinin artışı ile ilişkilendirilmiştir (Gökbulut & Akça, 2024a). Kadınların bu dönemde kendilerini “hantal”, “iri” ya da “çekiciliğini yitirmiş” olarak değerlendirebildikleri ve bu öznel algıların benlik saygısı ile öz güven üzerinde olumsuz etkiler oluşturabildiği bildirilmektedir.

Anatomik değişimlerin en dikkat çekici boyutu karın bölgesindeki belirgin büyüme olmakla birlikte, ciltte pigmentasyon değişiklikleri ve stria gravidarum (gebelik çatlakları) oluşumu da estetik kaygıları artırabilmektedir. Özellikle üçüncü trimesterde kadınların büyük bir kısmında karın, kalça ve uyluk bölgelerinde görülebilen striaların beden algısı üzerinde olumsuz değerlendirmelere yol açabildiği belirtilmektedir (Kaplan et al., 2021). Bunun yanı sıra kas-iskelet sistemi kaynaklı ağrılar, postür değişiklikleri ve günlük aktivitelerde zorlanma, kadının bedenini “işlevsel olmayan” bir yapı olarak algılamasına neden olabilmektedir. Bu durum, beden algısındaki memnuniyetsizliğin yalnızca görünüm temelli değil, işlevsellik algısıyla da ilişkili olduğunu göstermektedir (Kök et al., 2018b).

Gebeliğin son aylarında cinsel yaşam ve eş ilişkileri de beden algısından etkilenebilmektedir. Artan fiziksel değişimler ve doğuma yaklaşmanın yarattığı kaygı, bazı kadınlarda cinsel çekiciliğin azaldığı düşüncesini tetikleyebilmekte ve bu durum cinsel istekte azalma ile ilişkilendirilebilmektedir (Çerçer et al., 2025). Beden algısında memnuniyetsizlik yaşayan kadınların eşlerinin yanında çıplak olmaktan ya da bedeni vurgulayan kıyafetler giymekten kaçınabildikleri bildirilmektedir. Bu tür davranışsal kaçınmaların çift ilişkileri üzerinde dolaylı etkiler oluşturabileceği ve eş desteğinin azalmasının ruh sağlığı üzerinde ek bir yük yaratabileceği vurgulanmaktadır (Çerçer et al., 2025; Gökbulut & Akça, 2024b; Tilaver & Oskay, 2022).

Ayrıca doğumun yaklaşmasıyla birlikte artan anksiyete, erken doğum korkusu ve bebeğe zarar gelmesine yönelik endişeler hem beden algısını hem de psikolojik iyilik halini etkileyebilmektedir. Üçüncü trimesterde çok yönlü beden-benlik ilişkileri ölçeği puanlarında anlamlı düşüş saptanması, bu dönemde beden memnuniyetsizliğinin arttığını göstermektedir (Kök et al., 2018b). Bu artışın yalnızca fiziksel değişimlerden değil; hareket kısıtlılığı, günlük yaşam aktivitelerinde zorlanma ve kontrol kaybı hissinden de kaynaklandığı düşünülmektedir.

Literatür genel olarak gebelikte beden algısı memnuniyetsizliğinin yalnızca estetik bir kaygı olarak değerlendirilmemesi gerektiğini; maternal ruh sağlığı ve

fetal iyilik hali açısından biyopsikososyal riskler barındırdığını ortaya koymaktadır. Araştırmalar, beden algısındaki memnuniyetsizliğin gebelik ve postpartum dönemde artan anksiyete ve stres düzeyleri ile ilişkili olduğunu ve depresyon riskini anlamlı ölçüde yükseltebildiğini göstermektedir (Çerçer et al., 2025; Duman et al., 2023).

Mindfulness Temelli Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

Mindfulness Kavramı

Mindfulness temelli yaklaşımlar, bireyin bedensel duyularına, düşüncelerine ve duygusal deneyimlerine yargılayıcı olmayan, kabul edici ve şefkatli bir farkındalıkla yönelmesini hedeflemektedir (Brotto ve ark., 2023). Bu bağlamda bilinçli farkındalık, kişinin içinde bulunduğu anı bilinçli biçimde gözlemlemesi ve deneyimlerini bastırmadan ya da kaçınmadan kabul etmesi olarak tanımlanmaktadır (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2010). Mindfulness Temelli Bilişsel Terapi (MBCT) ise bilişsel çarpıtmaları ve olumsuz otomatik düşünceleri ortadan kaldırmayı amaçlamaktan ziyade, bu düşünceleri şimdiki an farkındalığı içerisinde yeniden konumlandırarak bireyin onlarla kurduğu ilişkiyi dönüştürmeyi hedeflemektedir (Çuvadar ve ark., 2025a). Bu yaklaşım, özellikle bedene yönelik olumsuz değerlendirmelerin yoğun olduğu durumlarda, düşünce-duygu-beden etkileşimini yeniden düzenleyerek psikolojik esnekliği artırmaktadır. Nitekim MBCT'nin yalnızca depresyon ve anksiyete yönetiminde değil, cinsel işlev bozuklukları yaşayan bireyler ve çiftlerde de etkili olduğu bildirilmektedir (Felder et al., 2012). Gebelikte beden algısı memnuniyetsizliği bağlamında değerlendirildiğinde, mindfulness temelli ebelik yaklaşımı; değişen bedensel duyuların fark edilmesini, bu değişimlere karşı gelişen olumsuz bilişlerin yargısız biçimde gözlemlenmesini ve bedene yönelik öz-şefkat geliştirilmesini destekleyen koruyucu bir psikososyal müdahale modeli sunmaktadır.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

Ebelik ve hemşirelik bakımında mindfulness temelli yaklaşımlar, gebelik sürecinde psikososyal iyilik halini desteklemek amacıyla giderek daha fazla kullanılan bütüncül müdahaleler arasında yer almaktadır. Mindfulness uygulamalarının gebelikte algılanan stresi, anksiyeteyi ve depresif belirtileri azaltmada etkili olduğu; aynı zamanda doğum deneyimi ve ruhsal uyumu iyileştirdiği bildirilmektedir. Bir meta-analizde, mindfulness temelli programların gebelik sürecinde stres, kaygı ve depresyon düzeylerini anlamlı şekilde azaltabildiği bulunmuştur (Vázquez-Lara et al., 2025). Gebelik, hormonal değişimler ve yaşam döngüsündeki belirsizlikler nedeniyle stres, anksiyete ve psikolojik kırılganlığın arttığı bir dönem olduğundan, güvenli ve non-farmakolojik müdahaleler büyük önem taşımaktadır (Çuvadar ve ark., 2025b). Mindfulness tabanlı müdahaleler, bireylerin “şimdiki an farkındalığını” geliştirmelerine ve olumsuz otomatik düşünceleri yargılamadan kabul etmelerine

yardımcı olur. Ayrıca mindfulness temelli doğum ve ebeveynlik programlarının, gebelik korkusu ve doğum deneyimi üzerinde olumlu etkiler sağladığı ve psikososyal iyilik halini desteklediği uluslararası çalışmalarda rapor edilmiştir (Van der Meulen et al., 2023). Bu bulgular, mindfulness temelli ebelik bakımının yalnızca bedensel farkındalığı artırmakla kalmayıp; gebelikte psikososyal dayanıklılığı güçlendirmek, doğuma uyumu kolaylaştırmak ve ebeveynlik sürecine psikolojik hazırlığı desteklemek açısından önemli bir araç olduğunu göstermektedir.

Sonuç

Gebelikte beden algısı, fizyolojik değişimlerin ötesinde, kadının benlik algısı, öz değeri ve psikososyal uyumu ile yakından ilişkili dinamik bir yapıdır. Trimesterlere göre farklılaşan bedensel ve hormonal değişimler, kadının bedenine yönelik değerlendirmelerini yeniden şekillendirmekte; bu süreç bazı kadınlarda kabul ve güçlenme deneyimi yaratırken, bazı kadınlarda memnuniyetsizlik, kaygı ve öz saygı kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Özellikle üçüncü trimesterde artan fiziksel yük, hareket kısıtlılığı ve doğum kaygısı, beden algısında olumsuz değerlendirmelerin yoğunlaşmasına zemin hazırlayabilmektedir. Literatür bulguları, gebelikte beden algısı memnuniyetsizliğinin yalnızca estetik bir hoşnutsuzluk değil; anksiyete, depresif belirtiler, düşük benlik saygısı ve prenatal bağlanma güçlükleri ile ilişkili biyopsikososyal bir risk alanı olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra beden algısındaki olumsuzlukların eş ilişkileri, cinsel yaşam ve postpartum ruh sağlığı üzerinde dolaylı etkiler oluşturabileceği bildirilmektedir. Dolayısıyla gebelik izleminin yalnızca obstetrik parametrelerle sınırlandırılması, sürecin psikososyal boyutunun göz ardı edilmesine neden olabilmektedir. Bu durumda mindfulness temelli ebelik ve hemşirelik bakımı, gebelikte beden algısı memnuniyetsizliğinin yönetiminde yenilikçi ve kanıta dayalı bir yaklaşım sunmaktadır. Mindfulness uygulamaları; gebelerin bedensel duyularını yargısız fark etmelerini, değişen bedenlerini kabul etmelerini ve öz şefkat geliştirmelerini desteklemektedir. Bu yaklaşım, bilişsel çarpıtmaların yeniden çerçevelenmesine katkı sağlarken stres yanıtını düzenlemekte ve psikolojik esnekliği artırmaktadır. Özellikle ikinci trimesterin beden algısının yeniden yapılandırılması açısından bir “fırsat dönemi” olduğu, üçüncü trimesterde ise destekleyici müdahalelerin kritik önem taşıdığı görülmektedir. Sağlık bakımının bütüncül doğası gereği, gebelikte beden algısına yönelik sistematik değerlendirme yapılması; riskli grupların belirlenmesi ve mindfulness temelli müdahalelerin doğum öncesi bakım programlarına entegre edilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşım, yalnızca annenin ruh sağlığını korumakla kalmayıp; prenatal bağlanmayı güçlendirme, doğum deneyimini olumlu algılama ve postpartum uyumu destekleme açısından da koruyucu bir rol üstlenmektedir.

Sonuç olarak gebelikte beden algısı memnuniyetsizliği, multidisipliner bakış açısı gerektiren önemli bir psikososyal sağlık alanıdır. TGemelli ebelik uygulamaları ise bu alanda hem önleyici hem de güçlendirici bir müdahale modeli sunmakta; gebeliğin kadın için daha kabul edilebilir, anlamlı ve dengeli bir deneyime dönüşmesine katkı sağlamaktadır.

Kaynakça

- Aksoy Derya, Y., Gök Uğur, H., & Özşahin, Z. (2020). Effects of demographic and obstetric variables with body image on sexual dysfunction in pregnancy: A cross-sectional and comparative study. *International Journal of Nursing Practice*, 26(3), e12829. <https://doi.org/10.1111/ijn.12829>
- Braun, T. D., Park, C. L., & Gorin, A. (2016). Self-compassion, body image, and disordered eating: A review of the literature. *Body Image*, 17, 117–131. <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2016.03.003>
- Brotto, L. A., Zdaniuk, B., Chivers, M. L., Jabs, F., Grabovac, A. D., & Lalumière, M. L. (2023). Mindfulness and sex education for sexual interest/arousal disorder: Mediators and moderators of treatment outcome. *Journal of Sex Research*, 60(4), 508–521. <https://doi.org/10.1080/00224499.2022.2126815>
- Cash, T. F., Jakatdar, T. A., & Williams, E. F. (2004). The Body Image Quality of Life Inventory: Further validation with college men and women. *Body Image*, 1(3), 279–287. [https://doi.org/10.1016/S1740-1445\(03\)00023-8](https://doi.org/10.1016/S1740-1445(03)00023-8)
- Clark, A., Skouteris, H., Wertheim, E. H., Paxton, S. J., & Milgrom, J. (2009). The relationship between depression and body dissatisfaction across pregnancy and the postpartum: A prospective study. *Journal of Health Psychology*, 14(1), 27–35. <https://doi.org/10.1177/1359105308097940>
- Çakıcı, K., Mercan, Z., & Nazlıgül, M. D. (2021). Beden imgesi ve ilişkili psikolojik kavramlar üzerine sistematik bir derleme: Etnik köken önemli midir? *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 13(4), 707–725. <https://doi.org/10.18863/pgy.869244>
- Çerçer, Z., Aslan, F., & Ayar, D. (2025). Gebelerde cinsel ilişki esnasında beden algısının trimesterlere göre karşılaştırılması. *Androloji Bülteni*. <https://doi.org/10.24898/tandro.2025.65768>
- Çuvadar, A., & Özcan, H. (2025a). The effect of mindfulness-based cognitive therapies on sexual function, sexual distress, and depression in women: A meta-analysis study. *International Journal of Sexual Health*, 37(1), 46–59. <https://doi.org/10.1080/19317611.2024.2414064>
- Çuvadar, A., Baş, Y. Ç., Yuceturk, S., & Özçalkap, N. (2025b). The effect of yoga on anxiety, depression, and stress in the course of pregnancy period: A meta-analysis study. *International Journal of Yoga*, 18, 235–243.
- Duman, M., Doğan Yüksekol, Ö., & Timur, S. (2023). The Turkish version of Body Understanding Measure for Pregnancy Scale: Validity and reliability study. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 32(2), 168–174. <https://doi.org/10.34108/eujhs.1165927>
- Duncombe, D., Wertheim, E. H., Skouteris, H., Paxton, S. J., & Kelly, L. (2008). How well do women adapt to changes in their body size and shape across

- the course of pregnancy? *Journal of Health Psychology*, 13(4), 503–515.
<https://doi.org/10.1177/1359105308088521>
- Dunn, C., Hanieh, E., Roberts, R., & Powrie, R. (2012). Mindful pregnancy and childbirth: Effects of a mindfulness-based intervention on women's psychological distress and well-being in the perinatal period. *Archives of Women's Mental Health*, 15(2), 139–143. <https://doi.org/10.1007/s00737-012-0264-4>
- Ergün, C., Koç, B. M., & Kaleoğlu, S. (2022). 20–55 yaş arası kadınların beden algılarının değerlendirilmesi. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 18, 892–906. <https://doi.org/10.38079/igusabder.1196777>
- Fardouly, J. (2020). Body image and global media. In *The Routledge handbook of gender and communication*. Routledge.
- Felder, J. N., Dimidjian, S., & Segal, Z. (2012). Collaboration in mindfulness-based cognitive therapy. *Journal of Clinical Psychology*, 68(2), 179–186. <https://doi.org/10.1002/jclp.21832>
- Gökbulut, N., & Akça, E. İ. (2024). Üçüncü trimester gebelerin kendilerini kabullenme düzeyleri ve etkileyen faktörlerin incelenmesi: Kesitsel bir araştırma. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(4), 586–592. <https://doi.org/10.34087/cbusbed.1466644>
- Gür, E. Y., & Pasinlioğlu, T. (2020). Gebelerin gebelik sürecinde beden imajını algılama durumlarının belirlenmesi. *Journal of Midwifery and Health Sciences*, 3(2), 71–81.
- Henriques, A., Alves, L., Alves, E., Silva, S., Barros, H., & Azevedo, A. (2015). Social trajectory and body image satisfaction in childbearing women. *Maternal and Child Health Journal*, 19(6), 1237–1244.
- International Confederation of Midwives. (2014). Strengthening midwives and midwives' associations globally. <https://internationalmidwives.org/>
- Kaplan, Ö., Bülbül, T., Şahin, M. G., Çınar, S. L., & Müderris, İ. (2021). Kadınlarda *stria gravidarum* oluşumu ile ilişkili faktörler ve vücut algısı. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*, 4(2), 163–171. <https://doi.org/10.38108/ouhcd.868766>
- Karatlı, S. K. Ç. (2020). Gebelerde beden algısı, eş uyumu ve prenatal bağlanmanın fetal büyümeye etkisi (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi).
- Kirk, E., & Preston, C. (2019). Development and validation of the Body Understanding Measure for Pregnancy Scale (BUMPS) and its role in antenatal attachment. *Psychological Assessment*, 31(9), 1092–1106. <https://doi.org/10.1037/pas0000736>

- Kök, G., Güvenç, G., Bilsel, H., & Güvener, A. (2018). Does body perception of women differ in the period of pregnancy? *Journal of Education and Research in Nursing*. <https://doi.org/10.5222/HEAD.2018.209>
- Meireles, J. F. F., Neves, C. M., Carvalho, P. H. B., & Ferreira, M. E. C. (2017). Body image, eating attitudes, depressive symptoms, self-esteem and anxiety in pregnant women. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22, 437–445. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017222.23182015>
- Merino, M., Tornero-Aguilera, J. F., Rubio-Zarapuz, A., Villanueva-Tobaldo, C. V., Martín-Rodríguez, A., & Clemente-Suárez, V. J. (2024). Body perceptions and psychological well-being: A review of the impact of social media and physical measurements on self-esteem and mental health. *Healthcare*, 12(14), 1396. <https://doi.org/10.3390/healthcare12141396>
- Skouteris, H. (2005). A prospective study of factors leading to body dissatisfaction during pregnancy. *Body Image*.
- Tilaver, H. E., & Oskay, Ü. (2022). Gebeliğin Üçüncü Trimesterinde Beden İmajı ve Benlik Saygısının Cinsel Fonksiyon Üzerine Etkisi. *Sağlık ve Toplum*, 32 (2) 152-164
- Van der Meulen, R. T., Veringa-Skiba, I. K., & van Steensel, F. J. A. (2023). Mindfulness-based childbirth and parenting outcomes. *Midwifery*. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2022.103545>
- Vandenbosch, L., Fardouly, J., & Tiggemann, M. (2021). Social media and body image: Recent trends and future directions. *Current Opinion in Psychology*, 45, 101289. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2021.12.002>
- Vázquez-Lara, M. D., et al. (2025). The impact of mindfulness programmes on anxiety and depression during pregnancy: A meta-analysis. *Healthcare*, 13(12), 1378. <https://doi.org/10.3390/healthcare13121378>
- Watson, F.-T., Broadbent, J., & Skouteris, H. (2015). The meaning of body image experiences during the perinatal period: A systematic review of the qualitative literature. *Body Image*.
- World Health Organization. (2022). *World mental health report: Transforming mental health for all*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>



BÖLÜM 56

Yardımcı Üreme Teknikleri Gebeliklerinde Psikososyal Uyum ve Anne-Fetüs Bağlanması

İkbal Nur Ergin¹ & Yeter Çuvadar Baş²

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), infertiliteyi 12 ay veya daha uzun süre boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlamaktadır (World Health Organization [WHO], 2025a). Güncel veriler, infertilitenin üreme çağındaki bireyler arasında yaygın bir sorun olduğunu ve küresel ölçekte yaklaşık her altı kişiden birini etkilediğini göstermektedir. Bu yönüyle infertilite, yalnızca bireysel bir sağlık sorunu değil, aynı zamanda önemli bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir (WHO, 2025a).

İnfertilitenin etiyojisi multifaktöriyel olup kadın ve erkeğe ait faktörlerin yanı sıra çiftlere özgü birleşik nedenleri içermektedir. Kadın kaynaklı infertilite; ovulatuvar disfonksiyonlar, uterin patolojiler, tubal hasar veya obstrüksiyon ve açıklanamayan infertilite gibi durumları kapsamaktadır. Erkek infertilitesi ise semen parametrelerinde azalma ya da bozulma, hormonal dengesizlikler ve testiküler patolojiler ile ilişkilendirilmektedir (Okuducu & Yorulmaz, 2020). Bununla birlikte, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi ve obezite gibi yaşam tarzı etmenleri fertilitate potansiyelini olumsuz etkileyebilmekte; çevresel toksinlere ve kirlenmelere maruziyet ise gamet kalitesinde azalmaya yol açabilmektedir (WHO, 2025b).

Doğal yollarla gebelik elde edemeyen çiftler için bu biyolojik sınırlılıklar, teknolojik ve tıbbi müdahalelere yönelimi artırmaktadır. Bu bağlamda Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT), infertilite yönetiminde önemli bir seçenek haline gelmiş olup son yıllarda küresel ölçekte kullanım sıklığı belirgin biçimde artış göstermektedir (Nyboe Andersen et al., 2004).

Yardımcı Üreme Tekniklerinin (YÜT) temel amacı, sağlıklı bir gebeliğin sürdürülmesini ve canlı, sağlıklı bir bebeğin doğumunu sağlamaktır (Akin & Şahin, 2020). İnfertilite yaşamı tehdit eden bir durum olmamakla birlikte, biyolojik ebeveynlik arzusu doğrultusunda tedavi sürecine giren bireyler üzerinde çok boyutlu etkiler yaratmaktadır. Özellikle kadınlar açısından infertilite ve tedavi süreci; biyolojik belirsizlikler, psikolojik yük, sosyokültürel

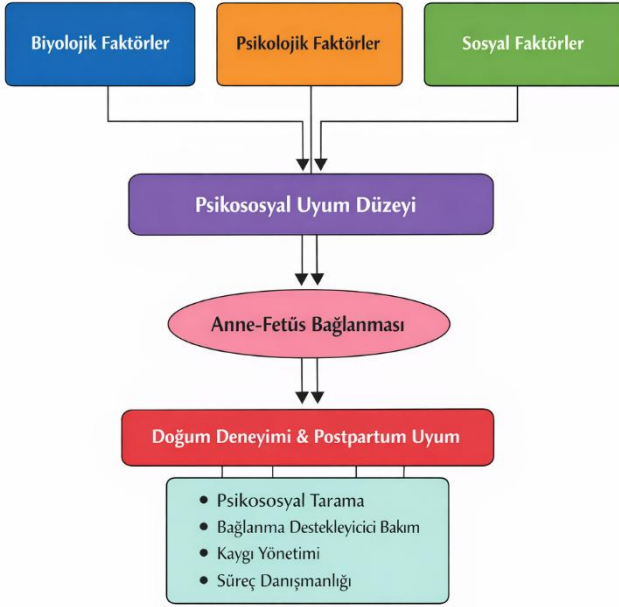
¹ Yl. Öğr., Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ebelik
ORCID:0009-0004-1219-9085

² Öğr. Gör., Gedik Üniversitesi, Gedik Meslek Yüksekokulu
ORCID: 0000-0001-9020-1655

beklentiler ve ekonomik maliyetler nedeniyle karmaşık ve zorlayıcı bir deneyime dönüşebilmektedir. YÜT uygulamalarının uzun, aşamalı ve yüksek maliyetli bir süreç içermesi; tedavi başarısına ilişkin belirsizliklerin devam etmesi ve olası gebelik kaybı riskinin varlığı, gebelik deneyiminin duygusal niteliğini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle, kadınların bir yandan yoğun bir annelik arzusu taşıdığı, diğer yandan ise olası bir kaybın yaratabileceği psikolojik yıkımdan korunmak amacıyla temkinli bir duygusal yatırım geliştirebildikleri bildirilmektedir (Boz, Özçetin, & Teskereci, 2018; Ranjbar et al., 2020; İz & Özbaş, 2021). Özellikle gebeliğin erken dönemlerinde, belirsizlik algısı ve tedavi öyküsünün yarattığı kırılganlık nedeniyle prenatal bağlanma sürecinde dalgalanmalar gözlenebilmektedir.

Anne-fetüs bağlanması, kadının fetüsü ayrı ve özgün bir birey olarak algılaması, ona yönelik sevgi, yakınlık ve koruyucu tutumlar geliştirmesi süreci olarak tanımlanmaktadır (McNamara et al., 2021). Bu süreç, anneliğe psikososyal uyumun önemli belirleyicilerinden biri olup, doğum sonrası anne-bebek ilişkisi üzerinde de belirleyici bir role sahiptir (Pisoni et al., 2014). YÜT ile elde edilen gebeliklerde ise bağlanma süreci daha karmaşık bir seyir izleyebilmektedir. Literatürde, bazı kadınların fetüse karşı aşırı koruyucu ve yoğun bir bağ geliştirdiği; bazılarının ise fetüs hareketlerini hissedinceye kadar duygusal yakınlığı bilinçli ya da bilinçdışı olarak sınırlandırabildiği belirtilmektedir (Ranjbar et al., 2020; İz & Özbaş, 2021). Bu durum, infertilite deneyiminin psikolojik izleri ile gebeliğe atfedilen anlam arasındaki etkileşimi yansıtmaktadır.

Şekil 1. Yardımcı Üreme Teknikleri Gebeliklerinde
Biyopsikososyal Uyum ve Anne-Fetüs Bağlanma Modeli



Şekil 1. YÜT Gebeliklerinde Biyopsikososyal Uyum ve Anne-Fetüs Bağlanması
(Not: Bu model, Engel'in biyopsikososyal yaklaşımı temel alınarak yazar tarafından oluşturulmuştur (Engel, 1977).

YÜT Gebeliklerinin Psikososyal Özellikleri

Gebelikte psikososyal sağlık; kadının gebelik sürecini psikolojik denge, sosyal uyum ve duygusal iyilik hali içerisinde sürdürebilmesi olarak tanımlanmaktadır (Nazife & Şule, 2020). Psikososyal açıdan desteklenmiş bir gebelik süreci, yalnızca maternal iyilik halini artırmakla kalmamakta; aynı zamanda gebeliğin devamlılığı, prenatal bakımın etkinliği ve doğum deneyiminin olumlu algılanması üzerinde de belirleyici rol oynamaktadır (Koyuncu & Yılmaz, 2015).

Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) ile elde edilen gebelikler ise fizyolojik değişimlerin ötesinde, yoğun psikososyal anlamlar taşıyan bir yaşam deneyimi

olarak değerlendirilmektedir. İnfertilite öyküsü, uzun süreli tedavi süreçleri ve tekrarlayan başarısızlık deneyimleri, gebeliğin psikolojik bağlamını önemli ölçüde şekillendirmektedir (Boz et al., 2018). Literatürde, YÜT yoluyla gebe kalan kadınların spontan gebelik yaşayan kadınlara kıyasla daha yüksek düzeyde stres, kaygı ve kırılabilirlik yaşayabildikleri bildirilmektedir. Bu artmış psikolojik yük, prenatal dönemde anne-fetüs bağlanma sürecini dolaylı olarak etkileyebilmektedir (Monti et al., 2009).

YÜT sonrası gebelik süreci, çoğu zaman çelişkili duyguların eşlik ettiği bir dönemdir. Bir yandan uzun süredir beklenen annelik deneyimine ulaşmanın yarattığı yoğun bir umut ve heyecan söz konusu iken; diğer yandan gebeliğin devamına ilişkin belirsizlikler ve olası kayıp korkusu varlığını sürdürebilmektedir. Uzun süre infertilite tanısı ile yaşayan, tekrarlayan tedavilere maruz kalan ve farmakolojik müdahalelerden geçen kadınlar için “normal” bir gebelik deneyimi yaşadıklarını içselleştirmek zaman alabilmektedir. Bu süreçte gebeliğe inanma ve annelik kimliğini benimseme aşamalı bir şekilde gelişebilmektedir (Koç & Kızılkaya Beji, 2017).

Çift perspektifinden bakıldığında ise, yıllar süren çocuk sahibi olma arzusu, maddi ve manevi yatırımlar ile birleştiğinde, elde edilen gebelik ve doğacak bebeğe atfedilen anlamın güçlendiği görülmektedir (Halimoğlu & Çalık, 2020). Bu durum, bebeğin “yüksek değer atfedilen” bir varlık olarak algılanmasına ve ebeveynlik rolüne ilişkin beklentilerin yoğunlaşmasına yol açabilmektedir. Araştırmalar, YÜT ile gebe kalan kadınlarda anksiyete, depresif belirtiler ve stres düzeylerinin daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle söz konusu grubun, rutin obstetrik izlemin ötesinde yapılandırılmış psikososyal değerlendirme, danışmanlık ve gerektiğinde profesyonel ruh sağlığı desteğine daha fazla gereksinim duyduğu vurgulanmaktadır (Üstün et al., 2016).

YÜT ve Anne-Fetüs Bağlanması

Anne-fetüs bağlanması, gebelik sürecinde kadının fetüsü ayrı ve özgün bir birey olarak algılaması, onun varlığını hissetmesi, duygusal yakınlık geliştirmesi ve koruyucu tutumlar benimsemesi ile şekillenen dinamik bir süreçtir. Bu bağlanma örüntüsü, doğum sonrası anne-bebek ilişkisinin psikososyal temelini oluşturmada ve çocuğun ileriki dönem duygusal ile bilişsel gelişimi üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla prenatal dönemde kurulan bağın niteliği, yalnızca gebelik süreci açısından değil, yaşam boyu gelişimsel sonuçlar bakımından da önem taşımaktadır (Kuo et al., 2013).

Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) ile elde edilen gebeliklerde ebeveynliğe geçiş süreci, sıklıkla “infertilite kimliğinden ebeveyn kimliğine” psikolojik dönüşümü içermektedir. Uzun süren infertilite deneyimi ve tedavi süreçleri, gebeliğin gerçekleşmesine rağmen bireyin kendisini ebeveyn rolüne hazır hissetmesini geciktirebilmekte; bu durum prenatal bağlanma sürecinde dalgalanmalara yol açabilmektedir. Literatürde, bazı çalışmalarda YÜT

gebeliklerinde fetüse yönelik bağlanmanın gecikebildiği bildirilirken; bazı araştırmalarda ise spontan gebeliklere kıyasla daha yüksek bağlanma düzeylerinin saptandığı belirtilmektedir. Bu çelişkili bulgular, YÜT deneyiminin heterojen psikososyal etkilerine işaret etmektedir (Ranjbar, Warmelink, & Gharacheh, 2020).

Prenatal bağlanmanın gebelik haftasına göre değişkenlik gösterebildiği de rapor edilmiştir. Örneğin bazı çalışmalarda gebelik haftası ilerledikçe bağlanma düzeyinde azalma saptanmıştır (Kavlak et al., 2021). Bununla birlikte maternal stres düzeyinin bağlanma üzerinde belirleyici olduğu bilinmektedir. Araştırmalar, YÜT gebeliklerinde birinci ve ikinci trimesterde stres düzeylerinin spontan gebeliklerle benzer seyredebileceğini; ancak üçüncü trimesterde artış eğilimi gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Artan stres düzeyi, annenin fetüse yönelik duygusal yatırımını ve bağlanma sürecini dolaylı olarak etkileyebilmektedir (Pellerone et al., 2023).

Ayrıca bazı bulgular, YÜT ile gebe kalan kadınların kendilerine ve fetüsün iyilik haline ilişkin algısal uyumlarının daha kırılabilir olabileceğini; buna karşın doğuma hazırlık ve annelik rolünü üstlenme konusunda daha planlı ve sorumluluk odaklı bir yaklaşım sergileyebildiklerini göstermektedir (Aksu & Güleç Şatır, 2022). Bu durum, YÜT deneyiminin annelik rolüne yönelik daha bilinçli bir hazırlık sürecini tetikleyebileceğini düşündürmektedir. YÜT sonrası gebelik yaşayan kadınların psikososyal açıdan daha hassas bir grup olduğu ve yapılandırılmış psikolojik destek ile danışmanlık hizmetlerine daha fazla gereksinim duyduğu söylenebilir. Gebelik öncesi dönemde başlatılan danışmanlık programları, ebeveynlik sürecine geçişi kolaylaştırmakta ve prenatal bağlanmanın güvenli biçimde gelişimini desteklemektedir. Bu nedenle, ebelik bakımının yalnızca obstetrik izlemi değil; psikososyal değerlendirme, bağlanma destekleyici müdahaleler ve süreç danışmanlığını da içeren bütüncül bir yaklaşımı kapsaması gerekmektedir (Tekin & Koçak, 2023).

YÜT Gebeliklerinde Anne-Fetüs Bağlanmasında Ebe ve Hemşirenin Rolü

Ebeler ve hemşireler, infertilite ve sonrasında gelişen gebelik sürecinde bakımın merkezinde yer alan sağlık profesyonelleridir. İnfertilite sonrası elde edilen gebelikler literatürde sıklıkla “kaygılı gebelik” olarak tanımlanmakta; bu durum uzun süren tedavi süreçleri, belirsizlik algısı ve olası kayıp korkusunun gebeliğin duygusal iklimini şekillendirmesi ile açıklanmaktadır. İnfertilite süreci başlı başına önemli bir stres kaynağı olduğundan, YÜT ile gebe kalan kadınların gebeliğe psikososyal uyumunda profesyonel destek kritik rol oynamaktadır. Bu bağlamda ebeler, yalnızca obstetrik izlemi değil, aynı zamanda duygusal destek ve danışmanlık rolünü de üstlenerek kadının gebelik sürecine daha sağlıklı uyum sağlamasına katkıda bulunmaktadır (Panagopoulou & Sarantaki, 2018).

Yapılan her tıbbi girişim öncesinde bilgilendirme yapılması, kontrol algısını güçlendirerek anksiyete düzeyini azaltabilmektedir. Psikoeğitim ve yapılandırılmış baş etme stratejileri bu grupta özellikle önemlidir. Nefes egzersizleri, gevşeme teknikleri, yoga temelli uygulamalar, bilişsel yeniden yapılandırma çalışmaları, olumlu gebelik deneyimine odaklanan yazılı hatırlatıcılar ve stres artışı anlarında kullanılan pozitif içsel mesajlar gibi bilişsel-davranışçı temelli yaklaşımlar gebelik sürecindeki kaygının düzenlenmesine katkı sağlayabilmektedir (Koç & Kızılkaya Beji, 2017). Bu müdahaleler, modelde tanımlanan psikolojik boyut üzerinden psikososyal uyum düzeyini destekleyici niteliktedir.

YÜT ile gebe kalan kadınların doğum öncesi eğitim programlarına yönlendirilmesi de önemli bir müdahale alanıdır. Anne-fetüs iletişimini güçlendirmeye odaklanan doğum öncesi eğitimlerin prenatal bağlanmayı artırabildiği bildirilmektedir (Engin & Kuzlu Ayyıldız, 2021). Gebeliğin fizyolojik seyri, fetal gelişim, fetal hareketlerin anlamı ve ebeveynlik rolüne geçiş gibi konularda verilen yapılandırılmış eğitimler, annenin fetüsü ayrı bir birey olarak algılamasını kolaylaştırmakta ve bağlanma sürecini desteklemektedir. Özellikle fetal hareket sayımı konusunda bilgilendirme yapılması, annenin fetüsle etkileşimini artıran önemli bir araçtır (Güney & Uçar, 2019). Fetal hareketleri düzenli olarak izleyen gebelerin bebekleriyle konuşma, karın bölgesine dokunma veya fetüsle zihinsel iletişim kurma olasılıklarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu tür etkileşimlerin prenatal bağlanmanın güçlenmesine katkı sağladığı bildirilmektedir (Stoodley et al., 2023). Dolayısıyla fetal hareket takibi yalnızca obstetrik bir izlem aracı değil, aynı zamanda bağlanma destekleyici bir uygulama olarak değerlendirilebilir. Ebelik bakımının bir diğer önemli bileşeni, prenatal dönemde anne-fetüs bağlanmasının sistematik biçimde değerlendirilmesidir. Bağlanma düzeyindeki olası güçlüklerin erken dönemde belirlenmesi, hedefe yönelik psikososyal müdahalelerin planlanmasına olanak tanımaktadır. Bu nedenle ebelik yaklaşımı, risk odaklı değil; güçlendirici ve bağlanma destekleyici bir perspektifle yapılandırılmalıdır (Yılmaz, 2013). Bu süreçte elektronik sağlık kayıt sistemlerine dayalı hemşirelik/ebelik girişimlerinin, bakımın sistematik, standart ve izlenebilir biçimde yürütülmesini desteklediği bildirilmektedir (Arslan & Ardiç, 2024).

Tablo 1. YÜT Gebeliklerinde Ebelik Müdahale Alanları ve Amaçları

Müdahale Alanı	Kapsam	Amaç	Modeldeki Boyut
Psikososyal Tarama	Anksiyete, depresyon, stres düzeyinin değerlendirilmesi	Riskli gebelerin erken belirlenmesi	Psikolojik
Yapılandırılmış Bilgilendirme	İşlemler öncesi açıklama, gebelik süreci hakkında eğitim	Kontrol algısını artırma	Psikolojik
Stres Yönetimi Teknikleri	Nefes egzersizi, gevşeme, CBT temelli yaklaşımlar	Kaygıyı azaltma	Psikolojik
Fetal Hareket Eğitimi	Hareket sayımı, fetüsle iletişim önerileri	Bağlanmayı güçlendirme	Biyolojik + Psikolojik
Doğum Öncesi Eğitim	Anne-fetüs iletişimi, rol değişimi	Anneliğe uyumu destekleme	Sosyal + Psikolojik
Danışmanlık	Gebelik öncesi ve süresince destek	Kimlik geçişini kolaylaştırma	Sosyal

Not. Tablo, Şekil 1’de sunulan biyopsikososyal model çerçevesinde ve mevcut literatür doğrultusunda yazar tarafından geliştirilmiştir.

Tablo, ilgili literatür (Panagopoulou & Sarantaki, 2018; Koç & Kızılkaya Beji, 2017; Engin & Kuzlu Ayyıldız, 2021; Güney & Uçar, 2019; Stoodley et al., 2023) doğrultusunda yazar tarafından oluşturulmuştur.

Sonuç ve Klinik Öneriler

Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) ile elde edilen gebelikler, yalnızca biyolojik bir üreme sürecinin başarıya ulaşması olarak değil, aynı zamanda uzun ve çoğu zaman yıpratıcı bir infertilite öyküsünün ardından gerçekleşen karmaşık bir psikososyal geçiş süreci olarak değerlendirilmelidir. İnfertilite deneyimi; tekrar eden umut ve hayal kırıklıkları, tıbbi müdahalelere bağımlılık, ekonomik yük ve toplumsal beklentiler nedeniyle bireyin benlik algısını ve kimlik yapılanmasını etkileyebilmektedir. Bu nedenle YÜT sonrası gebelik, fizyolojik olarak “normal” seyredebilse dahi psikolojik ve sosyal boyutları açısından kırılmalı bir dönem niteliği taşımaktadır.

İnfertilite kimliğinden ebeveyn kimliğine geçiş, yalnızca biyolojik bir rol değişimi değil; anlamlandırma, yeniden yapılandırma ve duygusal uyum sürecidir. Bu süreçte geçmiş başarısızlık deneyimleri, gebeliğin devamına ilişkin belirsizlik algısını güçlendirebilmekte; bu durum prenatal bağlanma örüntülerinde dalgalanmalara yol açabilmektedir. Şekil 1’de sunulan biyopsikososyal model doğrultusunda değerlendirildiğinde, infertilite öyküsünün biyolojik boyutu (tedavi süreçleri, hormonal müdahaleler), psikolojik boyutu (anksiyete, kontrol kaybı algısı, ambivalans) ve sosyal boyutu (aile beklentileri, ekonomik yük, destek sistemleri) karşılıklı etkileşim içindedir. Bu üç alanın kesişiminde yer alan psikososyal uyum düzeyi, anne-fetüs bağlanmasının niteliğini belirleyen temel aracı değişken olarak konumlanmaktadır. Dolayısıyla

ebelik bakımının yalnızca obstetrik risk takibine odaklanması yeterli değildir. YÜT gebeliklerinde erken dönemde psikososyal tarama yapılması, anksiyete ve stres düzeylerinin düzenli olarak değerlendirilmesi ve bağlanma sürecinin izlenmesi önem taşımaktadır. Bağlanma destekleyici müdahaleler (fetal hareket farkındalığı, anne-fetüs iletişimi, duygusal ifade alanı oluşturma), stres yönetimi teknikleri ve ebeveynliğe geçiş danışmanlığı bütüncül bakımın temel bileşenleridir. Bu yaklaşım, kadının gebeliği tehdit algısından uzaklaştırarak güvenli bir annelik kimliği geliştirmesine katkı sağlamaktadır.

Klinik uygulamada YÜT gebeliklerinin yalnızca “yüksek riskli obstetrik vaka” kategorisinde ele alınması, sürecin psikososyal boyutunun göz ardı edilmesine neden olabilir. Bunun yerine bu gebeliklerin “yüksek psikososyal hassasiyet grubu” olarak değerlendirilmesi daha kapsayıcı bir yaklaşım sunmaktadır. Böyle bir perspektif, kadınların yalnızca fizyolojik parametreler üzerinden değil; duygusal dayanıklılık, sosyal destek ve bağlanma örüntüleri açısından da izlenmesini mümkün kılar. Sonuç olarak biyopsikososyal temelli, bağlanma odaklı ve güçlendirici bir ebelik yaklaşımı; doğum deneyiminin olumlu algılanmasını, postpartum ruhsal uyumun desteklenmesini ve anne-bebek ilişkisinin güvenli biçimde gelişmesini kolaylaştıracaktır.

Bu çerçevede YÜT gebelikleri, risk merkezli değil; hassasiyet ve destek gereksinimi merkezli bir bakım paradigması ile ele alınmalıdır.

Kaynakça

- Aksu, H., & Güleç Şatır, D. (2022). Comparison of the adaptation to pregnancy in women who received infertility treatment and those who didn't. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*, 6(1), 260–267. <https://doi.org/10.30621/jbachs.1006052>.
- Akın, Ö., & Şahin, E. (n.d.). Yardımcı üreme teknikleri ve hemşirelik yaklaşımı.
- Arslan, N., & Ardiç, A. (2024). Evaluation of school health nursing practice in acute health problems with the Omaha System. *Journal of Nursology*, 27(4), 379–388. <https://doi.org/10.17049/jnursology.1430334>.
- Boz, İ., Özçetin, E., & Teskereci, G. (2018). İnfertilitede anne olma: Kuramsal bir analiz. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 10(4), 506–521.
- De Rg, A. T., Ün, R., & Rg, T. D. (2020). Gebelerde psikososyal sağlık ve doğum öncesi bağlanma arasındaki ilişki. *Cilt* 28(2), 73–81.
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129–136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- Engin, N., & Kuzlu Ayyıldız, T. (2021). Anne-bebek bağlanmasının annelik algısı ve bazı değişkenlere göre incelenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(3), 442–452. <https://doi.org/10.37989/gumussagbil.816694>.
- Güney, E., & Uçar, T. (2019). Effect of the fetal movement count on maternal-fetal attachment. *Japan Journal of Nursing Science*, 16(1), 71–79. <https://doi.org/10.1111/jjns.12214>
- Halimoğlu, B., & Çalık, K. Y. (2020). Sezaryen doğum oranlarında “kıymetli bebek” etkisi. *Cukurova Medical Journal*, 45(4), 1543–1554.
- Kavlak, O., Çetinkaya, E., Kazankaya, F., Mısırlı, S., & Aksakal, B. İ. (2021). İnfertilite tedavisi sonrası gebe kalan kadınlarda prenatal bağlanma. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 30(1), 25–31.
- Koç, E., & Kızılkaya Beji, N. (2017). Başarılı infertilite tedavisi sonrası gebelerin yaşadığı problemler ve danışmanlık. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(3), 201–206.
- Koyuncu, S. B., & Yılmaz, S. D. (2015). Son trimester nullipar gebelerde bazı sosyo-demografik ve obstetrik özelliklerin psikososyal sağlık düzeyine etkisi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 31(2), 53–66.
- Kuo, P. C., Bowers, B., Chen, Y. C., Chen, C. H., Tzeng, Y. L., & Lee, M. S. (2013). Maternal-fetal attachment during early pregnancy in Taiwanese women pregnant by in vitro fertilization. *Journal of Advanced Nursing*, 69(11), 2502–2513. <https://doi.org/10.1111/jan.12135>

- McNamara, J., Townsend, M. L., & Herbert, J. S. (2019). A systematic review of maternal wellbeing and its relationship with maternal-fetal attachment and early postpartum bonding. *PLoS ONE*, 14(7), e0220032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220032>
- Monti, F., Agostini, F., Fagandini, P., La Sala, G. B., & Blickstein, I. (2009). Depressive symptoms during late pregnancy and early parenthood following assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*, 91(3), 851–857. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.021>.
- Nyboe Andersen, A., Gianaroli, L., Nygren, K. G., European IVF-Monitoring Programme, & European Society of Human Reproduction and Embryology. (2004). Assisted reproductive technology in Europe, 2000: Results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*, 19(3), 490–503. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh129>.
- Okuducu, N. Y., & Yorulmaz, H. (2020). İnfertilite tanısı konmuş kadınlarda yaşam kalitesi. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*, 12(1), 13–20.
- Panagopoulou, O., & Sarantaki, A. (2018). The role of a midwife in assisted reproductive units. *Nursing and Palliative Care*, 3(4), 1–4. <https://doi.org/10.15761/NPC.1000185>.
- Pellerone, M., Martinez-Torvisco, J., Razza, S. G., Commodari, E., & Miccichè, S. (2023). Precursors of prenatal attachment and anxiety during pregnancy in women who procreate naturally and pregnant women following assisted reproduction technology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(20), 6945. <https://doi.org/10.3390/ijerph20206945>.
- Pisoni, C., Garofoli, F., Tzialla, C., Orcesi, S., Spinillo, A., Politi, P., Balottin, U., Manzoni, P., & Stronati, M. (2014). Risk and protective factors in maternal-fetal attachment development. *Early Human Development*, 90(Suppl. 2), S45–S46. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(14\)50012-6](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(14)50012-6).
- Ranjbar, F., Warmelink, J. C., & Gharacheh, M. (2020). Prenatal attachment in pregnancy following assisted reproductive technology: A literature review. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 38(1), 86–108. <https://doi.org/10.1080/02646838.2019.1705261>.
- Tekin, E., & Koçak, D. Y. (n.d.). Gebe kalma şekli anne ve bebek bağlanmasını etkiler mi? 7. Uluslararası Kadın Çocuk Sağlığı ve Eğitimi Kongresi, 90.
- Üstün, Y. E., Yılmaz, N., Kurt, M., Akgün, N., Gülerman, C., & Erkaya, S. (2016). Yardımcı üreme teknikleri uygulanacak infertil çiftlerin psikolojik durumları. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 49(3), 156–159.
- World Health Organization. (2025a, November 28). Infertility. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.

World Health Organization. (2025b, November 28). WHO issues first global guideline on infertility. <https://www.who.int/news/item/28-11-2025-who-issues-first-global-guideline-on-infertility>.

Yılmaz, S. D. (2013). Prenatal maternal-fetal attachment. *Journal of Education and Research in Nursing*, 10(3), 28–33.



BÖLÜM 57

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde İmmünoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme

Abdullah Enes Ataş¹ & Hasan Eryeşil²

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir ve olguların yaklaşık %85'ini küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır.¹ Son on yılda, Programlanmış Hücre Ölümü-1 (PD-1) ve ligandı (PD-L1) ile Sitotoksik T-Lenfosit Antijeni-4 (CTLA-4) yollarını hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörlerinin (ICI) geliştirilmesi, ileri evre KHDAK tedavisinde bir paradigma değişimine yol açmıştır. Bu ajanlar, tümör hücrelerini doğrudan hedef alan sitotoksik kemoterapilerin aksine, konağın bağışıklık sistemini yeniden aktive ederek antitümöral bir yanıt oluşturur (Eze et al., 2021).

Ancak bu benzersiz etki mekanizması, radyolojik yanıt değerlendirmesinde önemli zorlukları beraberinde getirmiştir. Geleneksel olarak onkolojide "altın standart" kabul edilen Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST 1.1), tedavi etkinliğinin birincil göstergesi olarak tümör boyutundaki küçülmeyi esas almaktadır (Rallis et al., 2024). Sitotoksik ajanlar için uygun olan bu yaklaşım, immünoterapinin neden olduğu gecikmiş yanıtlar veya tümör mikroçevresindeki enflamatuar infiltrasyonun yol açtığı geçici boyut artışları (yalancı progresyon) karşısında yetersiz kalmaktadır. Radyolojik olarak "progresyon" gibi görünen ancak aslında etkin bir immün yanıtı temsil eden bu durumlar, hastaların potansiyel olarak hayat kurtarıcı tedavilerden erken çekilmesine neden olabilmektedir (Rallis et al., 2024).

Bu klinik ve radyolojik ikilem, immünoterapiye özgü yeni yanıt kriterlerinin (irRC, irRECIST, iRECIST, imRECIST) geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Ayrıca, morfolojik değerlendirmenin ötesine geçen fonksiyonel görüntüleme (PET/CT) ve insan gözünün algılayamadığı görüntü özelliklerini analiz eden radyomik/yapay zeka uygulamaları, hassas tıbbın gerektirdiği doğrulukta yanıt değerlendirmesi için araştırılmaktadır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-6623-3024

² Uzm. Dr., Tatvan Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü
ORCID: 0000-0002-9353-4647

2. MORFOLOJİK YANIT KRİTERLERİNİN EVRİMİ VE KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

İmmünoterapinin klinik pratiğe girmesiyle birlikte, radyologlar ve onkologlar "progresyon" tanımını yeniden değerlendirmek zorunda kalmışlardır. Geleneksel kriterlerin yetersizliği, bir dizi modifikasyonun ve yeni kriter setinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

2.1 RECIST 1.1'in Sınırlılıkları ve Yanılgılar

RECIST 1.1, tümör yükündeki değişimi tek boyutlu (en uzun çap) ölçümlerle değerlendirir ve hedef lezyonların toplam çapında %20'lik bir artış veya yeni bir lezyonun ortaya çıkmasını "Progresif Hastalık" (PD) olarak tanımlar (Rallis et al., 2024). İmmünoterapi bağlamında bu katı tanım, iki temel biyolojik fenomenden dolayı hatalı sonuçlar verebilir:

1) Gecikmiş Yanıt: İmmün sistemin aktivasyonu ve T hücrelerinin tümör bölgesine göçü zaman alabilir. Bu süre zarfında tümör büyümeye devam edebilir, ancak daha sonra regresyon gösterebilir.

2) Enflamatuar Yanıt (Flare): Tümör içine yoğun immün hücre infiltrasyonu, ödem ve nekroz, radyolojik olarak lezyon boyutunda artışa veya "yeni lezyon" görünümüne neden olabilir. Bu durum, tümör progresyonu değil, tedavinin çalıştığına bir işarettir (Wang et al., 2025)

Melanom çalışmalarında, RECIST 1.1'e göre PD olarak sınıflandırılan hastaların %10-15'inin aslında tedaviden fayda gördüğü ve uzun dönem sağkalım avantajı elde ettiği gösterilmiştir (Rallis et al., 2024). Bu "erken tedavi sonlandırma" riski, yeni kriterlerin temel motivasyonu kaynağı olmuştur.

2.2 İmmün İlişkili Yanıt Kriterleri (irRC)

2009 yılında geliştirilen irRC, immünoterapi değerlendirmesindeki ilk sistematik girişimdir.

Ölçüm Yöntemi: WHO kriterlerinden uyarlanarak iki boyutlu ölçüm (iki en büyük dik çapın çarpımı) esas alınmıştır (Rallis et al., 2024).

Temel Yenilik: Yeni lezyonların ortaya çıkması, otomatik olarak PD anlamına gelmez. Bunun yerine, yeni lezyonların ölçümleri Toplam Tümör Yüküne (Total Tumor Burden - TTB) eklenir.

Eşik Değerler: PD, nadir (en düşük) değere göre TTB'de %25'lik bir artış olarak tanımlanır ve en az 4 hafta sonra yapılacak ikinci bir görüntüleme ile doğrulanması gerekir (Zhou et al., 2020).

Dezavantaj: İki boyutlu ölçümlerin zaman alıcı olması ve ölçümler arası değişkenliğin yüksek olması, irRC'nin geniş ölçekli klinik çalışmalarda ve rutin pratikte yaygınlaşmasını engellemiştir. KHDAK özelinde yapılan çalışmalarda,

irRC'nin RECIST 1.1'e kıyasla yalancı progresyonu yakalamada avantaj sağladığı ancak uygulama zorluğu yarattığı belirtilmiştir (Rodriguez et al., 2025).

2.3 irRECIST ve iRECIST: Standartlaşmaya Doğru

İki boyutlu ölçümlerin zorluğunu aşmak ve RECIST 1.1 ile uyumu sağlamak amacıyla, tek boyutlu ölçümleri kullanan irRECIST ve sonrasında konsensüs kılavuzu olan iRECIST (2017) geliştirilmiştir.

iRECIST (2017): RECIST çalışma grubu tarafından geliştirilen bu kriter seti, günümüzde klinik çalışmalarda en yaygın kullanılan standarttır (Berz et al., 2022).

Terminoloji: "Doğrulanmamış Progresif Hastalık" (iUPD - unconfirmed Progressive Disease) kavramını tanıtmıştır.

Doğrulama Mekanizması: Bir hasta RECIST 1.1'e göre PD kriterlerini karşılıyorsa (hedef lezyonlarda %20 artış veya yeni lezyon), bu durum "iUPD" olarak kodlanır. Eğer hasta klinik olarak stabilse tedaviye devam edilir. Progresyon kararı, ancak 4-8 hafta sonra yapılan takip görüntülemesinde tümör yükünde ek bir artış (hedef lezyonlarda ≥ 5 mm artış) veya yeni lezyonların sayısında/boyutunda artış gözlenirse "Doğrulanmış Progresif Hastalık" (iCPD) olarak kesinleşir (Zhou et al., 2020).

KHDAK Verileri: KHDAK hastalarında yapılan meta-analizler, iRECIST kullanımının RECIST 1.1'e kıyasla genel yanıt oranını (ORR) değiştirmediğini, ancak progresyonsuz sağkalım (PFS) süresini ortalama 0.46 ay uzattığını göstermiştir.11 Daha önemlisi, RECIST 1.1'e göre PD olan hastaların %33.6'sının iRECIST ile takip edildiğinde progresyonlarının doğrulanmadığı ve tedaviye devam edebildikleri saptanmıştır (Park et al., 2021). Bu veri, iRECIST'in gereksiz tedavi kesilmesini önlemedeki kritik rolünü vurgulamaktadır.

2.4 imRECIST (İmmünoterapi Modifiye RECIST)

imRECIST, irRC'nin mantığını tek boyutlu ölçümlere uyarlayan bir diğer yaklaşımdır. iRECIST'ten farklı olarak, yeni lezyonların ölçümlerini doğrudan toplam tümör çapına (Sum of Diameters - SOD) ekler. Bu yaklaşım, progresyon kararını ertelemek yerine, toplam yükteki değişimi dinamik olarak izlemeyi hedefler. Retrospektif çalışmalar, imRECIST'in RECIST 1.1 ile PD kabul edilen KHDAK hastalarının yaklaşık %10'unun aslında tedaviden fayda görmeye devam ettiğini saptadığını göstermektedir (Shih et al., 2025).

Özellik	RECIST 1.1	irRC (2009)	iRECIST (2017)	imRECIST
Ölçüm Yöntemi	Tek Boyutlu	İki Boyutlu	Tek Boyutlu	Tek Boyutlu
Yeni Lezyon	Doğrudan PD	Toplam Yüke Eklenir	iUPD (Doğrulama Gerekir)	Toplam Yüke Eklenir
Progresyon Eşiği	≥%20 artış	≥%25 artış	iUPD -> iCPD	≥%20 artış
Doğrulama	Hayır	Evet (4 hafta)	Evet (4-8 hafta)	Hayır
Kullanım Alanı	Birincil Sonlanım	Keşifsel	Keşifsel / İkincil	Araştırma

Tablo 1: KHDAK'de kullanılan morfolojik yanıt kriterlerinin karşılaştırmalı analizi.

3. ATİPİK YANIT PATERNLERİ: TANIM, BİYOLOJİ VE YÖNETİM

İmmünoterapi, tümör biyolojisi ve immünoloji arasındaki karmaşık etkileşim nedeniyle, klasik "küçülme = başarı, büyüme = başarısızlık" denkleminin dışına çıkan yanıt paternleri oluşturmaktadır. Bu paternlerin doğru tanımlanması ve yönetilmesi, klinisyenler için en büyük zorluklardan biridir.

3.1 Yalancı Progresyon (Pseudoprogession - PsPD)

Tanım: PsPD, tümör boyutunda bir ilk artış veya yeni lezyonların ortaya çıkmasını takiben tümörde gerileme veya stabilizasyon görülmesi durumudur. Radyolojik kötüleşmeye rağmen hastanın klinik durumunun stabil olması veya iyileşmesi tipiktir (Ma et al., 2019)

İnsidans ve Biyoloji: Melanomda %10-15 oranında görülürken, KHDAK'de insidansın %3-7 arasında olduğu rapor edilmektedir.5 Biyolojik olarak bu fenomen, tümör mikroçevresine yoğun T lenfosit, makrofaj ve diğer immün efektör hücrelerin infiltrasyonuna bağlıdır. Biyopsi örneklerinde, tümör hücrelerinden ziyade yoğun CD8+ lenfosit kümeleri, ödem ve nekrotik debris izlenir (Roisman et al., 2023).

Ayırıcı Tanı:

Radyolojik: Tek bir kesitsel görüntüleme gerçek progresyondan (True Progression - TPD) ayırt etmek imkansızdır.

Klinik: PsPD'li hastalar genellikle semptomatik iyileşme gösterir veya stabil seyreder. TPD'li hastalarda ise performans durumu (ECOG) hızla bozulur (Ma et al., 2019).

Yönetim: Şüphelenilen durumlarda "tedaviye devam" (treatment beyond progression) stratejisi uygulanmalı ve 4-8 hafta sonra doğrulama görüntülemesi yapılmalıdır. Erken kesilmesi, hastanın potansiyel sağkalım avantajını kaybetmesine neden olur.

3.2 Hiperprogresif Hastalık (Hyperprogressive Disease - HPD)

Tanım: HPD, immünoterapi başlangıcından sonra tümör büyüme hızında paradoksal ve dramatik bir hızlanmayı ifade eder. Bu durum, tedavi başarısızlığının ötesinde, tedavinin tümör büyümesini tetiklediği zararlı bir süreci işaret eder ve çok kısa sağkalım süreleri ile ilişkilidir (Brambilla et al., 2020).

Tanısal Kriterler ve Metodoloji: Literatürde henüz tam bir konsensüs olmamakla birlikte, HPD tanısı için üç temel metrik kullanılmaktadır (Kas et al., 2020):

Tümör Büyüme Hızı (Tumor Growth Rate - TGR): Tümör hacminin zamana göre yüzdesel değişimi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TGR'nin karşılaştırılması esastır. HPD genellikle tedavi sonrası TGR'nin tedavi öncesine göre ≥ 2 kat artması olarak tanımlanır.

Tümör Büyüme Kinetiği (Tumor Growth Kinetics - TGK): Hedef lezyonların en uzun çaplarının toplamındaki (SLD) değişimin zamana oranı.

Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süre (Time to Treatment Failure - TTF): Genellikle < 2 ay gibi kısa bir süre içinde, tümör yükünde $\geq 50\%$ artış olması.

Genomik ve Moleküler İlişkiler:

Radyolojik bulgulara ek olarak, belirli genomik alterasyonların HPD riskini artırdığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır:

MDM2 Amplifikasyonu: MDM2 ailesi amplifikasyonları taşıyan hastalarda, immünoterapi sonrası tümör boyutunda 2.5 kata varan artışlar gözlenmiştir (Zhou et al., 2020).

EGFR Mutasyonları: Özellikle tek ajan PD-1/PD-L1 inhibitörü kullanan EGFR mutasyonlu hastalarda HPD riski artmaktadır. Bu durumun, immünjenik olmayan sinyal yollarının aktivasyonu ve PD-1 blokajı sonrası T hücrelerinin tükenmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Nishino, 2022).

STK11/KEAP1: Genellikle immünoterapiye direnç ile ilişkilendirilse de, hızlı progresyon gösteren hasta grubunda sıkça saptanmaktadır (Kato et al., 2017).

3.3 Disosiyasyon (Ayrışmış) Yanıt (Dissociated Response - DR)

Tanım: DR, aynı hastada bazı lezyonların küçülürken (yanıt verirken) diğerlerinin büyümesi (progresyon) durumudur. KHDAK hastalarının yaklaşık %8-10'unda görülür (Nishino, 2022).

Klinik Önemi: DR, genellikle heterojen bir tümör mikroçevresini yansıtır. Örneğin, akciğerdeki primer tümör (daha "sıcak" veya immünojenik) küçülürken, karaciğer metastazı (daha "soğuk" veya immüno-supresif) büyüyebilir. DR gösteren hastaların sağkalım verileri, tam progresyon gösterenlere göre anlamlı derecede daha iyidir (Humbert & Chardin, 2020).

Yönetim: Mevcut konsensüs, sistemik immünoterapiye devam edilmesi ve büyüyen "aykırı" (rogue) lezyonlara lokal ablatif tedavilerin (radyoterapi, cerrahi) uygulanması yönündedir (oligoprogresyon yönetimi) (Sheikhbaehi et al., 2022).

4. FONKSİYONEL GÖRÜNTÜLEME: 18F-FDG PET/CT'NİN ROLÜ

Anatomik görüntülemenin sınırlılıkları, metabolik aktiviteyi değerlendiren 18F-FDG PET/CT'nin immünoterapi yanıt değerlendirmesindeki yerini ön plana çıkarmıştır. Metabolik değişiklikler, genellikle boyutsal değişikliklerden daha erken ortaya çıkar.

4.1 PERCIST, iPERCIST ve imPERCIST Kriterleri

PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors): SULpeak (vücut yağsız kütlesine göre normalize edilmiş SUV) değerini kullanır. SULpeak'te ≥ 30 azalma "Kısmi Metabolik Yanıt" (PMR) olarak kabul edilir. Ancak, tıpkı RECIST gibi, PERCIST de enflamasyona bağlı metabolik artışı progresyon olarak yorumlama hatasına düşebilir (Kas et al., 2020).

iPERCIST (immune PERCIST): iRECIST prensiplerinin PET'e uyarlanmış halidir.

Doğrulama: Metabolik progresyon (yeni lezyon veya FDG tutulumunda artış) saptandığında, buna "Doğrulanmamış Metabolik Progresif Hastalık" (uPMD) denir. 4-8 hafta sonra tekrar PET/CT çekilerek doğrulama yapılır (Bertaux et al., 2025).

Klinik Etki: Çalışmalar, PERCIST ile PD olarak sınıflandırılan hastaların %39'unun iPERCIST ile "stabil" veya "yanıt veren" gruba yeniden sınıflandırıldığını göstermiştir. Bu yeniden sınıflandırılan hastaların sağkalım süreleri (19.9 ay), gerçek progresyon gösterenlerden (3.6 ay) anlamlı derecede uzundur (Shih et al., 2025).

imPERCIST: Yeni lezyonların ortaya çıkmasını doğrudan progresyon olarak kabul etmez; bunun yerine yeni lezyonların metabolik yükünü toplam yüke ekler. iRECIST ile yüksek uyumluluk (kappa ~ 0.77) göstermektedir (Gupta et al., 2022).

4.2 Metabolik Parlama (Metabolik Flare) ve Tuzaklar

İmmünoterapi sonrası tümör bölgesine aktive olmuş T hücrelerinin göçü, glukoz kullanımını artırır. Bu durum, PET görüntülerinde tümörün SUVmax

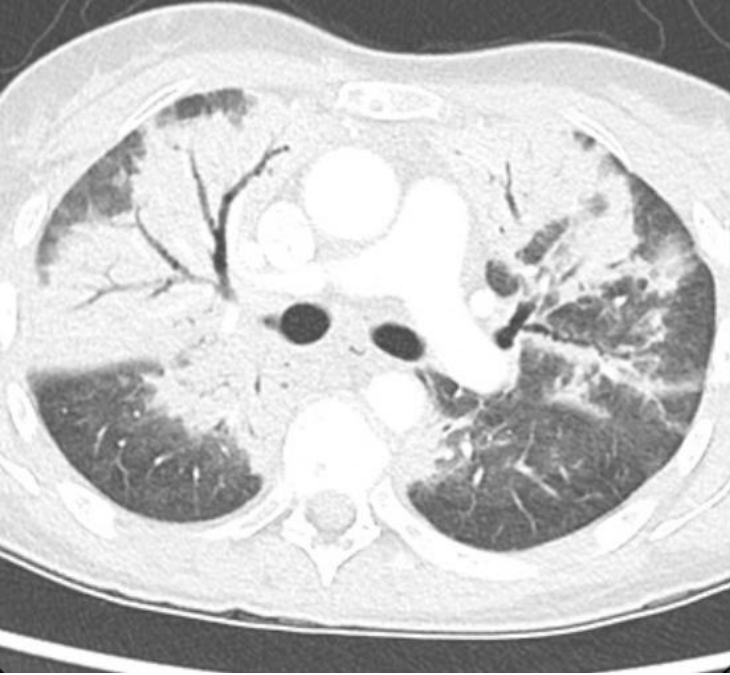
değerinde geçici bir artışa ("metabolik parlama") neden olabilir. Bu parlama, gerçek tümör progresyonundan ayırt edilmelidir. Yanlış pozitiflikleri en aza indirmek için:

Çift zamanlı görüntüleme (Dual-time-point imaging) yapılması,

Metabolik verilerin dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) gibi sıvı biyopsi belirteçleri ile kombine edilmesi önerilmektedir (Zhou et al., 2020).

5. İMMÜN İLİŞKİLİ YAN ETKİLER: PNÖMONİTİS (CIP)

Radyologlar sadece tümör yanıtını değil, aynı zamanda hayatı tehdit edebilen immün ilişkili yan etkileri (irAE) de tespit etmekle yükümlüdür. Akciğer kanserinde en sık görülen ve en ölümcül olabilen yan etki Kontrol Noktası İnhibitörü Pnömonitisidir (CIP).



Resim 1. Nivolumab tedavisi sonrası 2.ayda çekilen toraks BT'de bilateral akciğer parankiminde simetrik dağılım gösteren konsolidasyonlar ve buzlu cam yoğunlukları izlenmektedir.

5.1 CIP Radyolojik Paternleri

Fleischner Derneği ve ATS/ERS kılavuzlarına göre CIP, CT bulgularına göre dört ana paternde sınıflandırılır:

Organize Pnömoni (OP): En sık görülen paterndir (~%50). Periferik konsolidasyonlar, peribronkovasküler opasiteler ve "ters halo" işareti ile

karakterizedir. Genellikle daha düşük dereceli toksisite ile ilişkilidir ve steroid tedavisine iyi yanıt verir (Wang et al., 2025).

Spesifik Olmayan İnterstisyel Pnömoni (NSIP): Alt zon ve perifer baskın buzlu cam opasiteleri (GGO) ve retikülasyon izlenir. Geç başlangıçlı CIP olgularında daha siktir (Huang et al., 2021).

Diffüz Alveolar Hasar (DAD): Akut başlangıçlı, yaygın bilateral GGO ve konsolidasyonlar görülür. Yüksek dereceli (Grade 3-4) toksisite ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Radyolojik olarak ARDS tablosuna benzer (Huang et al., 2021).

Hipersensitivite Pnömonitisi (HP): Sentrilobüler nodüller ve buzlu cam alanları ile karakterizedir.

5.2 Evreleme ve Yönetim İlişkisi

CTCAE v5.0'a göre yapılan klinik evreleme, büyük ölçüde radyolojik yaygınlığa ve semptomlara dayanır:

Evre 1: Asemptomatik; sadece radyolojik bulgular mevcut (<%25 akciğer hacmi). Yönetim: Yakın radyolojik takip, ilaç kesilmez.

Evre 2: Hafif semptomlar; radyolojik tutulum %25-50. Yönetim: İmmünoterapiye ara verilir, oral kortikosteroid başlanır.

Evre 3-4: Şiddetli semptomlar/solunum yetmezliği; >%50 akciğer tutulumu (genellikle DAD paterni). Yönetim: İmmünoterapi kalıcı olarak kesilir, hasta yatışı ve yüksek doz IV steroid/immünsüpresif tedavi uygulanır.

5.3 Hedefe Yönelik Güncel Ajanlar ve Radyolojik Takip: İAH ve Venöz Tromboemboli

KHDAK tedavi spektrumu hızla evrilirken, özellikle EGFR mutasyonu taşıyan ileri evre hastalarda kullanılan hedefe yönelik yeni nesil ajanlar, radyologların aşına olması gereken farklı yan etki profillerini de beraberinde getirmektedir. Örneğin, güncel birinci basamak tedavi seçeneklerinden olan amivantamab ve lazertinib kombinasyonunun kullanımında, EGFR hedefli tedavilerde genel bir sınıf etkisi olarak bilinen interstisyel akciğer hastalığının (İAH) yanı sıra, venöz tromboemboli (VTE) önemli bir tedavi ilişkili toksisite olarak öne çıkmaktadır (Köylü & Koç, 2025). Klinik veriler, bu spesifik kombinasyon tedavisini alan hastaların %37'sinde VTE geliştiğini ve pulmoner emboli insidansının %17 gibi yüksek bir orana ulaştığını göstermektedir. Bu bağlamda, ileri evre KHDAK hastalarının radyolojik izleminde yalnızca tümör yanıtı veya immün aracılı pnömonitis (CIP) paternleri değerlendirilmeye kalınmamalı; tedaviye bağlı gelişebilecek interstisyel parenkimal hasarlar ve özellikle pulmoner emboli gibi tromboembolik komplikasyonlar açısından da yüksek şüphe ile yaklaşılmalıdır.

6. SONUÇ

KHDAK'de immünoterapi çağında radyolojik değerlendirme, anatomik boyut ölçümünün ötesine geçerek tümör biyolojisinin dinamik bir analizine dönüşmüştür. Yalancı progresyon ve hiperprogresyon fenomenleri, RECIST 1.1'in yetersizliğini kanıtlamış ve iRECIST ile fonksiyonel görüntülemenin önemini ortaya koymuştur. Radyomik ve yapay zeka tabanlı araçlar, bu karmaşık yanıt paternlerini çözmede güçlü bir potansiyel sunmakla birlikte, standardizasyon ve validasyon çalışmalarına ihtiyaç duymaktadır. Radyologlar, bu yeni dönemde sadece "ölçüm yapan" değil, morfolojik, metabolik ve moleküler verileri sentezleyerek tedavi kararlarına yön veren "klinik konsültanlar" olarak konumlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- Bertaux, M., Luo, C., Radulescu, C., Beuzebec, P., Landais, C., Touche, P., Abraham, C., Seban, M. H., Camps, E., Faucheron, A., Tourne, M., Fricot, L., Turpin, L., Seban, R.-D., & Khedairia, S. (2025). Comparison of PERCIST5, imPERCIST5, and PERCIMT Criteria for Early Assessment of Pembrolizumab Response with FDG-PET/CT in Metastatic Bladder Cancer Patients. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, *18*(5).
<https://doi.org/10.3390/ph18050701>
- Berz, A. M., Dromain, C., Vietti-Violi, N., Boughdad, S., & Duran, R. (2022). Tumor response assessment on imaging following immunotherapy. *Frontiers in Oncology*, *12*, 982983.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.982983>
- Brambilla, M., Russo, G. Lo, Ferrara, R., Manglaviti, S., Garassino, M. C., & Occhipinti, M. (2020). Is hyperprogressive disease a specific phenomenon of immunotherapy? *Exploration of Targeted Anti-Tumor Therapy*, *1*(6), 427–433. <https://doi.org/10.37349/etat.2020.00027>
- Eze, C., Schmidt-Hegemann, N.-S., Sawicki, L. M., Kirchner, J., Roengvoraphoj, O., Käsmann, L., Mittlmeier, L. M., Kunz, W. G., Tufman, A., Dinkel, J., Ricke, J., Belka, C., Manapov, F., & Unterrainer, M. (2021). PET/CT imaging for evaluation of multimodal treatment efficacy and toxicity in advanced NSCLC-current state and future directions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *48*(12), 3975–3989.
<https://doi.org/10.1007/s00259-021-05211-8>
- Gupta, M., Choudhury, P. S., Jain, P., Sharma, M., Koyyala, V. P. B., Goyal, S., Agarwal, C., Jajodia, A., Pasricha, S., Sharma, A., & Batra, U. (2022). Molecular Response Assessment with Immune Adaptive PERCIST in Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: Is It Better Than iRECIST? *World Journal of Nuclear Medicine*, *21*(1), 34–43.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-1744201>
- Huang, A., Xu, Y., Zang, X., Wu, C., Gao, J., Sun, X., Xie, M., Ma, X., Deng, H., Song, J., Ren, F., Pang, L., Qian, J., Yu, Z., Wan, S., Chen, Y., Pan, L., Zhuang, G., Liu, S., & Xue, X. (2021). Radiographic features and prognosis of early- and late-onset non-small cell lung cancer immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *BMC Cancer*, *21*(1), 634.
<https://doi.org/10.1186/s12885-021-08353-y>
- Humbert, O., & Chardin, D. (2020). Dissociated Response in Metastatic Cancer: An Atypical Pattern Brought Into the Spotlight With Immunotherapy. *Frontiers in Oncology*, *10*, 566297.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.566297>
- Kas, B., Talbot, H., Ferrara, R., Richard, C., Lamarque, J.-P., Pitre-Champagnat, S., Planchard, D., Balleyguier, C., Besse, B., Mezquita, L., Lassau, N., &

- Caramella, C. (2020). Clarification of Definitions of Hyperprogressive Disease During Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, 6(7), 1039–1046. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1634>
- Kato, S., Goodman, A., Walavalkar, V., Barkauskas, D. A., Sharabi, A., & Kurzrock, R. (2017). Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 23(15), 4242–4250. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3133>
- Köylü, B., & Koç, A. (2025). Current front-line treatment strategies in EGFR-mutated advanced NSCLC: Balancing efficacy with risks of interstitial lung disease and venous thromboembolism. *Tuberkuloz ve Toraks*, 73(4), 314–318. <https://doi.org/10.5578/tt.2025041115>
- Ma, Y., Wang, Q., Dong, Q., Zhan, L., & Zhang, J. (2019). How to differentiate pseudoprogression from true progression in cancer patients treated with immunotherapy. *American Journal of Cancer Research*, 9(8), 1546–1553.
- Nishino, M. (2022). Imaging of Oncologic Treatment-Related Pneumonitis: A Focused Review on Emerging Issues of Immune Checkpoint Inhibitor Pneumonitis, From the AJR Special Series on Inflammation. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 218(1), 19–27. <https://doi.org/10.2214/AJR.21.25454>
- Park, H. J., Kim, G. H., Kim, K. W., Lee, C. W., Yoon, S., Chae, Y. K., Tirumani, S. H., & Ramaiya, N. H. (2021). Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/cancers13010120>
- Rallis, K. S., Makker, S., Ghose, A., & Sideris, M. (2024). Assessing Radiological Response to Immunotherapy in Lung Cancer: An Evolving Arena. *Cancer Diagnosis & Prognosis*, 4(1), 1–8. <https://doi.org/10.21873/cdp.10278>
- Rodriguez, N. G., Mercado, N. C., Panjiyar, K., & Kunwor, R. (2025). Artificial intelligence versus radiologists in predicting lung cancer treatment response: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, 15, 1634694. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1634694>
- Roisman, L. C., Kian, W., Anoze, A., Fuchs, V., Spector, M., Steiner, R., Kassel, L., Rechnitzer, G., Fried, I., Peled, N., & Bogot, N. R. (2023). Radiological artificial intelligence - predicting personalized immunotherapy outcomes in lung cancer. *NPJ Precision Oncology*, 7(1), 125. <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00473-x>
- Sheikhbahaei, S., Marcus, C. V., Sadaghiani, M. S., Rowe, S. P., Pomper, M. G., & Solnes, L. B. (2022). Imaging of Cancer Immunotherapy: Response

Assessment Methods, Atypical Response Patterns, and Immune-Related Adverse Events, From the AJR Special Series on Imaging of Inflammation. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 218(6), 940–952. <https://doi.org/10.2214/AJR.21.26538>

- Shih, Y.-J., Chen, J.-H., Yeh, L.-R., Lin, C.-Y., Huang, S.-C., & Yang, C.-Y. (2025). Response evaluations in non-small cell lung cancer patients undergoing immunotherapy: a comparative analysis of RECIST 1.1, iRECIST, and imRECIST criteria. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 42(12), 543. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-03115-3>
- Wang, X., Yang, J., E, J., Liu, F., Wang, Q., Zhang, Y., Wang, J., & Liu, Y. (2025). Imaging features and prognostic significance of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in NSCLC. *BMC Cancer*, 25(1), 1192. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14628-5>
- Zhou, L., Zhang, M., Li, R., Xue, J., & Lu, Y. (2020). Pseudoprogression and hyperprogression in lung cancer: a comprehensive review of literature. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146(12), 3269–3279. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03360-1>



BÖLÜM 58

Süt ve Daimî Dişler Arası Farklılıklar

Ayşe Ay¹ & Ebru Hazar Bodrumlu² & Melek Belevcikli³

Süt Dişlerinin Özellikleri

İlk diş dizisi süt dentisyondur. Süt dişlenme dönemi tamamlandığında, her bir çenede 10'ar tane olmak üzere ağızda toplam 20 adet süt dişi yer alır, buna karşılık daimî dişlenme döneminde toplam 32 diş vardır ve her çenede 16 adet bulunur. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt molarlar, yerlerine gelecek olan daimî premolarlarla yer değiştirir; süt dentisyonda daimî dentisyondaki gibi premolar bulunmaz. Daimî molarlar ise süt ikinci molarların distalinden sürer. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt dentisyonda keserler, kaninler ve molarlar vardır. Bu dişler Evrensel Numaralandırma Sistemi'nde A'dan T'ye kadar büyük harflerle gösterilir. Uluslararası Numaralandırma Sistemi'nde ise iki basamaklı bir sistem kullanılır: Birinci basamak olarak 5–8 rakamları, süt dentisyondaki dört kadranını saat yönünde numaralandırmak için kullanılır. İkinci basamak olarak 1–5 rakamları kullanılır; orta hattan başlanarak distale doğru dişler numaralandırılır. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt Dişlerinin Önemi

Süt dişleri, beslenme, konuşma, estetik ve büyüme gelişimde çocuğun hayatında önemli role sahiptir. Ayrıca daimî dişler için yer tutucu görevi görür. Erken kaybedilen süt dişi, daimî dişin süreceği alanın kapanmasına neden olabilir. (Fehrenbach & Popowics, 2016; Vittoba Setty & Srinivasan, 2016)

Süt dişleri enfekte olduğunda tedavi edilmelidir. Aksi halde enfeksiyon ilerleyebilir ve alttaki daimî diş zarar verebilir. Süt dişleri travma nedeniyle de zarar görebilir ve daimî diş tomurcuğunu etkileyebilir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

¹ Arş. Gör., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Orcid: 0009-0002-0085-1801

² Prof. Dr., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Orcid: 0000-0002-3474-5583

³ Dr. Öğretim Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Orcid: 0000-0002-9745-0360

Süt ve Daimî Dişler Arasındaki Farklılıklar

Her ne kadar bazı süt dişleri, devamında gelecek olan daimî dişlere benzese de süt dişleri, daimî dişlerin minyatürü değildir. (Nowak, Christensen, Mabry, Townsend, & Wells, 2019)

Cleghorn ve ark. şöyle belirtmektedir: “Süt dişlerin morfolojisi daimî dişlerden pek çok açıdan farklıdır; yalnız boyut bakımından değil, kronların ve köklerin anatomik şekilleri bakımından da belirgin farklılıklar bulunur.” (Fehrenbach & Popowics, 2016; Dean, 2016)

Süt Dentisyondaki Dişlerin Özellikleri

Kronlar

- Kronlar toplam boylarına oranla daha kısadır. (Daha düşük kron/kök oranı). (Dean, 2016)
- Süt dişlerinde kron daha fazla daralır ve servikal kontur, daimî dişlere göre daha belirgindir. (Nowak ve ark., 2019)
- Süt dişleri, mine tabakasının altındaki dentinin daha opak olması nedeniyle, daimî dişlere göre daha beyaz renkte görünür. (Fehrenbach & Popowics, 2016)
- Süt molarların mine ve dentin tabakaları daha incedir. (Dean, 2016) Ancak kron üzerinde kaplayıcı mine tabakası nispeten daha kalındır. (Fehrenbach & Popowics, 2016)
- Süt dişlerinde daha geniş ve düz proksimal temas alanları bulunmaktadır. (Nowak ve ark., 2019)
- Süt molarların oklüzal yüzeyi bukkolingual olarak daha dar ve meziodistal olarak daha geniştir. (Vittoba Setty & Srinivasan, 2016) Süt dişlerinin oklüzal yüzeyleri, daimî ardıllarına kıyasla nispeten daha dardır. (Nowak ve ark., 2019)
- Mine yüzeyindeki prizma yönelimleri daimî dişlerden farklıdır. (Dean, 2016) Servikal bölgelerde mine prizmaları oklüzale doğru yönelmiştir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)
- Servikal üçlüde belirgin bir servikal çıkıntı vardır. (Dean, 2016) Bu özellik, tuberculum paramolare olarak da adlandırılan üst azı dişlerinin meziobukkal tüberkülünün bukkal yüzeyinde görülen bir singulum türevidir. (Nagaveni, Umashankara, Poornima, & Reddy, 2014)
- Diş yapısının büyük bir bölümünü, yaklaşık %95–96 oranında, inorganik maddeler oluşturur. Bununla birlikte, süt dişlerindeki

inorganik madde oranı daimî dişlere göre daha düşüktür. (Bhaskar & Kumar, 2019)

- Süt dişlerinde mineral içeriğinin görece düşük olması ve interprizmatik boşlukların daha geniş bulunması, restoratif materyallerin diş dokusuna adezyonunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)
- Süt ve daimî dişlerin kole bölgesindeki dentin tübüllerinin yönelişi birbirinden farklıdır. Süt dişlerinde tübüller daha geniş çaplı olup bu bölgede daha doğrusal bir seyir gösterirken, daimî dişlerde tübüller daha dar ve daha belirgin kıvrımlı bir yapı sergiler. (Özçobanoğlu & Durutürk, 2013)
- Süt dişi dentini, biyolojik ve mekanik özellikler bakımından daimî diş dentinine benzerlik gösterse de peritübüler ve intertübüler dentindeki kalsiyum ve fosfor miktarları daha düşüktür. Buna bağlı olarak mineralizasyon düzeyi azalmakta ve sonuçta süt dişi dentininin mikrosertliği yetişkin dentinine kıyasla belirgin biçimde daha düşük olmaktadır. (Özçobanoğlu & Durutürk, 2013)
- Pulpa dokusuna doğru ilerledikçe, yüzeyel dentine oranla mikrosertlik ve elastikiyet modülü değerlerinde azalma meydana gelir. Bu yapısal özellikler, süt dişlerinde geçirgenliğin ve hassasiyetin artmasına yol açarak dış etkenlere karşı daha duyarlı olmalarına neden olur. (Özçobanoğlu & Durutürk, 2013)
- Pulpanın fonksiyonel özellikleri, hücreden fakir zonun oluşup oluşmamasında belirleyici rol oynar. Aktif dentin üretiminin sürdüğü genç pulpalarda ve tamir dentini oluşumunun izlendiği ileri yaştaki pulpalarda bu tabaka genellikle gelişmez. Bu nedenle süt dişlerinde hücreden fakir bir tabakanın varlığından bahsedilmemektedir. (Özçobanoğlu & Durutürk, 2013)
- Sekonder dentin yapımı hem genç hem de olgun süt dişlerinde belirgin düzeydedir. Ancak fizyolojik kök rezorpsiyonu dönemine giren süt dişlerinde, pulpanın fizyolojik hiperemi gösterebilmesi nedeniyle sekonder dentin oluşumu düzenli bir seyir izlemeyebilir. Ayrıca bu süreçte farklılaşmamış mezenkimal hücreler odontoklastlara dönüşerek internal rezorpsiyon gelişimine sebep olabilmektedir. (Fuks & Peretz, 2016)
- Fizyolojik kök rezorpsiyonunun ileri evrede olduğu ve “yaşlılık dönemi” olarak nitelendirilebilecek süt dişlerinde, derin dentin çürükleri ile vital pulpa tedavileri sırasında reaksiyoner dentine

rastlanmaması; bu dönemde dentin oluşumunun düzenli biçimde devam etmemesiyle ilişkilendirilmektedir. (Gülhan, 1994)

- Süt dişindeki pulpa daimî dişteki pulpadan farklı biçimde kök rezorpsiyonu sürecine özgü bir işlev üstlenir. Rezorpsiyon ilerleyerek kök pulpasına ulaştığında, burada bulunan primitif bağ dokusu hücreleri odontoklastlara dönüşerek rezorptif sürecin devamına katkı sağlar. (Yıldırım, Gungorduk, Aslan, Ozdemir, & Ark, 2008)

Kökler

- Süt molarların kökleri apekse doğru daha fazla açılır ve arasında daimî premolarlar için yer bulunur. (Fehrenbach & Popowics, 2016)
- Süt anterior dişlerde kökler daha dardır. (Dean, 2016)
- Süt dişlerinin kökleri meziodistal olarak daha dardır ve kron uzunluğundan daha uzundur. Daimî dişlere kıyasla kron/kök oranı daha küçüktür. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Pulpa ve Kanal Sistemleri

- Pulpalar nispeten daha büyüktür ve pulpa boynuzları daha belirgindir aynı zamanda oklüzal yüzeye daha yakındır. (Dean, 2016)
- Özellikle mezial pulpa boynuzları çok yüksektir. Bu pulpa morfolojisi, tedavi sırasında oldukça dikkat gerektirir. (Dean, 2016) En belirgin pulpa boynuzu meziobukkal pulpa boynuzudur. (Nowak ve ark., 2019)
- Pulpal kanallar daha kıvrımlı ve dar olabilir. (Dean, 2016)
- Dişler sürer sürmez pulpa odaları genişir ve genellikle kronun hatlarını takip eder. (Dean, 2016)
- Yaşla birlikte aşınma arttıkça pulpa odaları küçülür. (Dean, 2016)
- Süt dişlerinin pulpa boyutlarında bireysel varyasyon oldukça fazladır. (Dean, 2016)

Süt dişlerindeki kök rezorpsiyonu, diş hekimliği uygulayıcıları için önemli bir zorluktur. Bu nedenle, diş köklerinin anatomisi, kanal konfigürasyonları ve olası aksesuar kanallar hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir. (Dean, 2016)

Süt dişlerinin sement–mine birleşimi (CEJ), daimî dişlere kıyasla daha düzensizdir. Çoğu zaman mine ile sement arasında tam bir birleşme yoktur. Bu durum, rezorpsiyon döneminde açık dentin bölgelerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu da dişi travma ve aşınma açısından daha hassas hale getirir. Ayrıca CEJ bölgesinin düzensizlikleri, klinik uygulamalarda çeşitli hasarlara yol açabilir; hekimin işlem sırasında daha dikkatli olması gerekir. (Dean, 2016)

Sement

Mineralizasyon açısından değerlendirildiğinde, süt dişlerinin sementi daimî dişlere kıyasla daha düşük mineral içeriğe sahiptir. Sement dokusu normal koşullarda yaşam boyunca birikimini sürdürür; ancak süt dişlerinde fizyolojik kök rezorpsiyonu nedeniyle sekonder sement oluşumu izlenmez. Bunun yanı sıra, süt dişlerinin kök gelişimi doğum sonrasında gerçekleştiğinden, mevcut sement dokusunun tamamı postnatal dönemde oluşmuştur. (Koch & Poulsen, 2009)

Süt Keserlerin Genel Özellikleri

Her dental arkta dört adet süt keser diş bulunur: Bu dişler kalıcı ardıllarına benzer ancak bazı farklılıklar vardır. Daha belirgin servikal çıkıntılar, daha kısa kökler, labial ve palatinal yüzeylerde belirgin çıkıntılar dikkat çekicidir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Aşınma izleri sık görülür ve bu durum erken diş temasının ve bruksizmin sonucu olabilir. Bu aşınmalar, gerçek yaş hakkında bilgi verebilir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt Maksiller Santral Keser E ve F (#51 ve #61)

Labial açıdan bakıldığında süt maksiller santral keserin kronu oransal olarak kalıcı ardılından daha fazla meziodistal genişliğe sahiptir. Bu diş, yüksek oranda kron genişliği ile diğer tüm süt dişlerden ayrılır. Kesici kenar, kalıcı kesere oranla çok daha belirgindir. İnsizal kenar düz görünür ancak mezialden distale doğru hafif eğim gösterir. Gelişimsel çöküntüler ve çizgiler belirgindir. Palatinal fossası kalıcı kesiciden daha derindir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Proksimal yüzeyden bakıldığında, kronun genişliği labiolingual yönde daha dardır; kesici kenarın eğimi belirgindir. CEJ kurvatürü mezialde daha fazladır. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Kalıcı ardılından farklı olarak, kesici yüzeyden bakıldığında kron meziodistal yönde labiolingual yönden daha geniş görünür. Tek köklüdür, genellikle yuvarlak şekillidir ve apekse doğru eşit biçimde daralır; ancak kökün uzunluğu, kron uzunluğuna kıyasla, kalıcı santral keserden daha fazladır. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt Maksiller Lateral Keser D ve G (#52 ve #62)

Süt maksiller lateral keserin kronu süt santral kesere benzer ancak tüm boyutlarda çok daha küçüktür. Lateral keser aynı zamanda insizoservikal yönde meziodistal yönden daha uzundur; bu da süt santral keserin tam tersidir. Kesici köşeler santrale göre daha yuvarlaktır. Kök yapısı da santrale benzerdir; ancak lateral keserin kökü, kronuna oranla santral keserden daha uzundur ve apeksi daha sivridir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt Mandibular Santral Keser O ve P (#71 ve #81)

Süt mandibular santral keserin kronu, kalıcı ardılından ziyade süt mandibular lateral kesere daha çok benzer. Bununla birlikte bu diş oldukça simetriktir; bu yönüyle kalıcı ardılına andırır. Ayrıca CEJ bölgesinde, süt maksiller santral kesere göre daha az daralma gösterir. Labial yönden bakıldığında, kron kalıcı ardılına kıyasla daha geniş görünür. Labial görünümde mezial ve distal konturlar, temas noktalarından aşağı doğru kronun eşit şekilde daraldığını gösterir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt mandibular santral keserin lingual yüzeyi düzgün görünür ve belirgin şekilde singuluma doğru daralır. Marjinal sırtlar, süt maksiller kesicideki kadar belirgin değildir; lingual fossa da daha yüzeyledir. Yine de mezial yüzeydeki CEJ eğriliği distal yüzeydekenden daha fazladır. Mezial görünümünden bakıldığında bu diş, kalıcı ardılından daha geniş bir labiolingual ölçüye sahiptir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Kesici kenar hem proksimal hem de insizal görünümünden kökün üzerinde merkezlenmiştir ve böylece labial ve lingual yüzeyleri eşit iki parçaya böler. Kök tek, uzun ve incedir. Kökün labial ve lingual yüzeyleri yuvarlak seyretmekle birlikte proksimal yüzeyleri hafifçe yassıdır. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt Mandibular Lateral Kesici Q ve N (#72 ve #82)

Süt mandibular lateral keserin kronu, aynı arkın santral keserine benzer fakat kron santralden daha geniş ve daha uzundur. Singulum daha gelişmiştir ve lingual fossa santral kesere göre daha derindir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Kesici kenar distale doğru eğimlidir ve distoinsizal açı ile distal kenar daha yuvarlaktır. İnsizal görünümünden bakıldığında kron, santral keser kadar simetrik değildir; çünkü singulum distale kaymıştır. Bu özellik, kalıcı ardılında da aynı şekilde görülür. Kök, apikal üçlüde distal yönde bir eğrilik gösterebilir ve genellikle distal bir oluğa sahiptir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Kök, kronun iki katı uzunluğunda olup kalıcı ardılından daha incedir ve distale doğru eğimlidir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt Kaninlerin Genel Özellikleri

Süt kaninler genel olarak kalıcı ardıllarının dış hatlarına benzer; ancak bazı farklar vardır. En belirgin fark hem labial hem de lingual yüzeylerde daha belirgin bir servikal çıkıntının bulunmasıdır. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt Maksiller Kanin C ve H (#53 ve #63)

Süt maksiller kaninin kronu, sürme döneminde kalıcı ardılına göre daha uzun ve daha keskin bir cuspa sahiptir. Ancak süt maksiller kaninin mezial ve distal konturları daha yuvarlaktır ve servikal çizginin üzerinde daha belirgin bir çıkıntı yapar. Bu dişte mezial cusp eğimi distal cusp eğiminden daha uzundur; bu durum hem süt mandibular kaninin hem de kalıcı maksiller kaninin tam tersidir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Kök, kronun iki katı uzunluğunda olup kalıcı ardılının kökünden daha incedir ve distale doğru eğimlidir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt Mandibular Kanin M ve R (#73 ve #83)

Süt mandibular kaninin kronu, süt maksiller kanine benzese de bazı boyutları farklıdır. Bu diş özellikle labiolingual yönde çok daha küçüktür. Distal cusp eğimi, mezial cusp eğiminden çok daha uzundur; bu durum kalıcı mandibular kaninde olduğu gibi aynıdır. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Lingual yüzey, süt maksiller kanine göre daha düzdür ve sığ bir lingual fossa ile belirlenir. Süt mandibular kaninin insizal kenarı düzdür ve labiolingual yönde kron üzerinde ortalanmıştır. Kök uzun, dar ve kronun neredeyse iki katı uzunluğundadır; ancak süt maksiller kaninin kökünden daha kısa ve daha belirgin şekilde daralmıştır. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt Molarların Genel Özellikleri

Toplam sekiz adet süt molar vardır: her arkta bir birinci molar ve bir ikinci molar bulunur. Her iki molar da daimî muadilleriyle benzer konuma, fonksiyona ve şekle sahiptir. Süt molarlar döküldüklerinde yerlerine daimî premolarlar gelir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Bununla birlikte, hiçbir süt birinci molar dişi, her iki dentisyondaki başka bir dişin formuna benzemez. Ancak hem üst hem alt süt ikinci molarların kronları, kendilerinden sonra sürecek olan daimî birinci molarların formuna benzer. Her bir moların kronu, oklüzoservikal yönden, meziodistal yönden daha kısadır. (Fehrenbach & Popowics, 2016) Bukkal yüzeylerde belirgin bir servikal çıkıntı (tuberculum paramolare) bulunur. (Fehrenbach & Popowics, 2016; Nagaveni ve ark., 2014)

Süt molarlarda oklüzal tabla, daimî molarlara göre bukkolingual yönde daha fazla daralmıştır. Bu daralma, bukkal ve lingual yüzeylerin CEJ'nin oklüzal tarafında daha düz olmasından kaynaklanır ve bu durum oklüzal tablayı daraltır.

Ayrıca cusp anatomisi, daimî ardıllarında olduğu kadar belirgin değildir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt molar kökleri, kron sınırlarının ötesine doğru açılarak geniş bir şekilde yayılır. Böylece, gelişmekte olan daimî premolar kronları için kökler arasında ekstra boşluk sağlanır. Süt molarların her birinin kısa bir kök gövdesi vardır; kökler, kron tabanına yakın bir noktadan çatallanır. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt Maksiller Birinci Molar B ve I (#54 ve #64)

Süt maksiller birinci moların kronu, her iki dentisyonda başka hiçbir dişin kronuna benzemez. Bukkal görünümde mezial ve distal konturlar yuvarlaktır ve CEJ seviyesinde daralır. Bukkal yüzeyin mezial yarısındaki CEJ, son derece belirgin bir bukkal servikal çıkıntı etrafında kıvrım yapar. Bukkal yüzeyde kontur yüksekliği servikal üçlüde, palatinal yüzeyde ise orta üçlüdedir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt maksiller birinci molarlar, daimî maksiller molarlardaki kök sayısı ve konumuna sahiptir. Üç kökü de daha incedir, daha fazla ayrılmıştır ve kök gövdesi daha kısadır. Mesiobukkal kök, distobukkal kökten daha geniştir; lingual kök ise en uzun ve en ayırık olan köktür. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt Maksiller İkinci Molar A ve J (#55 ve #65)

Süt maksiller ikinci molar, süt maksiller birinci molardan daha büyüktür. Bu diş, tüm boyutlarda daha küçük olsa da şekil olarak daimî maksiller birinci molara en çok benzeyen dişdir. Ve genellikle Carabelli tüberkülü (küçük beşinci cusp) bulunur. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt Mandibular Birinci Molar L ve S (#74 ve #84)

Süt mandibular birinci moların kronu, her iki dentisyondaki diğer tüm dişlerden farklıdır. Dişin bukkal servikal çıkıntısı oldukça belirgindir ve süt molarlarda olduğu gibi bukkal yüzeyin mezial yarısında en belirgin durumdadır. Bukkal yüzeyde kontur yüksekliği servikal üçlüde, lingual yüzeyde ise orta üçlüdedir. Kronun meziolingual köşe açısı, diğer tüm köşe açılarına göre daha yuvarlaktır. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Dişin iki kökü vardır ve köklerin yerleşimi kalıcı mandibular molarlarla benzerdir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

Süt Mandibular İkinci Molar K ve T (#75 ve #85)

Süt mandibular ikinci molar, süt mandibular birinci molardan daha büyüktür. Bu diş, distalinde süren kalıcı mandibular birinci moların morfolojisine çok benzer çünkü beş cuspsı vardır. Üç bukkal cusp birbiriyle neredeyse eşit büyüklüktedir ve süt mandibular ikinci moların oklüzal şekli genellikle ovaldir. (Fehrenbach & Popowics, 2016)

KAYNAKLAR

- Bhaskar, S. N., & Kumar, G. S. (2019). *Orban's oral histology, embryology and physiology* (16th ed.). New Delhi, India: Elsevier.
- Dean, J. A. (2016). *McDonald and Avery's dentistry for the child and adolescent* (11th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
- Fehrenbach, M. J., & Popowics, T. (2016). *Illustrated dental embryology, histology and anatomy* (4th ed.). St. Louis, MO: Saunders/Elsevier.
- Fuks, A. B., & Peretz, B. (Eds.). (2016). *Pediatric endodontics: Current concepts in pulp therapy for primary and young permanent teeth*. Cham, Switzerland: Springer.
- Gülhan, A. (1994). *Pedodonti* (2nd ed.). İstanbul, Türkiye: İstanbul Üniversitesi Basımevi.
- Koch, G., & Poulsen, S. (Eds.). (2009). *Pediatric dentistry: A clinical approach* (2nd ed.). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.
- Nagaveni, N. B., Umashankara, K. V., Poornima, P., & Reddy, V. V. (2014). Paramolar tubercle (parastyle) in primary molars of Davangere (India) children: A retrospective study. *International Journal of Oral Health Sciences*, 4(1), 18–21. <https://doi.org/10.4103/2231-6027.151615>
- Nowak, A. J., Christensen, J. R., Mabry, T. R., Townsend, J. A., & Wells, M. H. (2019). *Pediatric dentistry: Infancy through adolescence* (6th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
- Özçobanoğlu, G., & Durutürk, L. (2013). Süt dişlerinde pulpa ve dentinin histolojik yapısal özellikleri. *Acta Odontologica Turcica*, 30(2), 99–109.
- Vittoba Setty, J., & Srinivasan, I. (2016). Knowledge and awareness of primary teeth and their importance among parents in Bengaluru City, India. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 9(1), 56–61. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1334>
- Yıldırım, G., Gungorduk, K., Aslan, H., Ozdemir, N., & Ark., A. (2008). Prenatal diagnosis of imperforate hymen with hydrometrocolpos, *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 278(5), 483–485.



BÖLÜM 59

İnsanlarda Mecc Taşıyan Methisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*: Klinik Etkileri ve Risk Faktörleri

Ömer Akgül¹

Giriş

Staphylococcus aureus, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan fırsatçı bir patojendir. Bu mikroorganizma, deri enfeksiyonu gibi nispeten hafif etkilerden, endokardit, pnömoni veya sepsis gibi ciddi ve yaşamı tehdit eden durumlara kadar çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir. *S. aureus*'un etkisi, çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı direnç geliştirme ve edinme kapasitesinin yüksek olmasıyla artmaktadır. *S. aureus*'un antibiyotik direnci arasında, *mecA* geni aracılığıyla oluşan metisilin direnci oldukça önemlidir, çünkü bu mekanizma bakteriye neredeyse tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç kazandırarak tedavi seçeneklerini ciddi şekilde sınırlandırmaktadır (1,2). Son zamanlarda, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), antimikrobiyal direnç açısından en büyük tehditleri belirlemiş ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) yüksek öncelikli bir mikroorganizma olarak sınıflandırılmıştır. Uzun yıllar boyunca MRSA enfeksiyonları yalnızca hastanelerde rapor ediliyordu ve hastane kaynaklı bir patojen (hastane ile ilişkili MRSA veya HA-MRSA) olarak kabul ediliyordu. 1990'larda, sağlık kuruluşlarıyla hiçbir bağlantısı olmayan sağlıklı insanlarda toplum kaynaklı MRSA (CA-MRSA) vakaları tanımlanmaya başlandı ve günümüzde CA-MRSA ile HA-MRSA arasındaki ayırım ortadan kalkıyor gibi görünüyor (3,4).

Son yirmi yıldır, hayvancılıkla ilişkili MRSA (LA-MRSA) olarak bilinen üçüncü bir epidemiyolojik grup tanımlanmıştır. *S. aureus*, farklı hayvan türlerinde ve insanlarda enfeksiyonlara neden olma kapasitesi yüksek olan önemli bir zoonotik ajan olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalar, *S. aureus*'un farklı genetik soylarının konakçıya karşı yüksek bir özgüllüğe sahip olduğunu öne sürmüştür (5). Bununla birlikte, hayvanlarla ilişkili birçok klon vakası tespit edilmiş ve insanlarda enfeksiyonlara neden olmuştur (6,7). Şu anda, LA-MRSA ile ilişkili farklı klonal soylar tanımlanmıştır ve bunlar arasında klonal kompleks (CC) CC398 öne çıkmaktadır. CC398, esas olarak domuzlar olmak üzere üretim hayvanlarıyla ilişkilidir ve dünya çapında tespit edilmiştir [8]. Enfeksiyon vakaları, hayvanlarla temas halinde olan ve olmayan insanlarda tespit edilmiştir (9–11). CC398'e ek olarak, kuşlarda CC5, domuzlarda CC9, sığırlarda CC97

¹ Doç. Dr., Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Türkiye, 0000-0002-8757-2970

veya küçük ruminantlarda CC133 gibi hayvanlarla ilişkili başka klonal kompleksler de vardır (12–15).

Dikkat çekici bir şekilde, yeni bir metisilin direnç geni (mecALGA251, mecA ile yalnızca %70 benzerlik gösteren) ilk olarak 2011 yılında hem insanlarda hem de hayvanlarda tanımlanmıştır (16,17). Başlangıçta bu suşlar süt inekleriyle ilişkilendirilmiş ve bu hayvanlar olası bir rezervuar olarak kabul edilmiştir (16). O zamandan beri, bu gen farklı üretim ve serbest yaşayan hayvanlarda ve bazı insanlarda enfeksiyona neden olan bir etken olarak tespit edilmiştir (8,18). Bu yeni gene mecC adı verilmiştir çünkü mecB daha önce makrokoklarda tanımlanmış, ancak stafilokok türlerinde tanımlanmamıştır (19). Endişe verici bir şekilde, mecB yakın zamanda *S. aureus*'ta tespit edilmiştir ve gelecekteki çalışmalar bunun potansiyel riskini belirlemelidir (20). mecC genini taşıyan MRSA izolatları (mecC-MRSA izolatları) söz konusu olduğunda, bu izolatların CC130, CC49, sekans tipi (ST) 151, ST425, CC599 veya CC1943 gibi çeşitli klonal soylara ait olduğu ve çevresel örneklerde saptanması da dahil olmak üzere çok farklı konaklarda bulunduğu zaten belirlenmiştir (8,21–23). mecC geninin kökeni ve bu izolatların klinik ortamlarda olası etkileri hakkında farklı teoriler mevcuttur. Bu derlemede amaç, insanlarda mecC saptanması ve olası klinik etkileri hakkındaki mevcut bilgileri tanımlamak, ayrıca bu direnç mekanizmasıyla ilişkili enfeksiyon tiplerini, bu mecC taşıyan izolatların özelliklerini, hayvanlarla olası ilişkilerini ve diğer risk faktörlerinin varlığını belirlemektir.

İnsanlarda mecC-MRSA İzolatlarının Tespiti

Her ne kadar mecC geni başlangıçta İngiltere'deki toplu süttten alınan bir izolatda keşfedilmiş olsa da, ilk insan mecC-MRSA izolatları da aynı çalışmada tanımlanmıştır (16). Bu insan izolatları Birleşik Krallık ve Danimarka'daki hastalardan elde edilmiştir. Dahası, aynı yıl yayınlanan bir çalışmada, bu yeni direnç genini taşıyan iki insan MRSA izolatı İrlanda'da bağımsız olarak tanımlanmıştır (17).

O zamandan beri, mecC-MRSA izolatlarını aramak amacıyla insan *S. aureus* izolatları/örnekleri kullanılarak çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalar yürütülmüştür (16,18,24–74). Bu çalışmaların çoğu Avrupa ülkelerinde yapılmıştır ve Birleşik Krallık ile Danimarka, mecC-MRSA izolatlarının en yüksek seviyelerinin tespit edildiği ülkeler olmuştur (16,24,25,39,41).

Ne yazık ki, bu çalışmaların tasarımı çok farklıydı ve bu da elde edilen verilerin karşılaştırılmasını zorlaştırıyor. Önemli olarak, ilk izolatların/örneklerin seçimi için seçilen kriterler önemli ölçüde farklılık gösterdi. Bazı çalışmalarda tüm *S. aureus* izolatları toplanırken (29,38,45), diğerlerinde yalnızca MRSA izolatları dahil edildi (24,26–28,32,33,36,41,42). Dahası, bazı çalışmalar daha kısıtlayıcıydı ve yalnızca daha önce tanımlanmış mecC-pozitif klonal soylarla ilişkili spa tipleri, mecA-negatif MRSA izolatları, mecC-pozitif veya pvl-negatif

MRSA izolatları gibi mecC genini taşıdığından şüphelenilen özelliklere sahip izolatları kullandı (25,26,37,69). Her durumda, çalışmaların çoğunda tespit edilen mecC-MRSA insan prevalansı çok düşüktü. Birkaç çalışmada, dahil edilen insan izolatları/örnekler arasında mecC pozitif *S. aureus* tespit edilmemiştir (45–74). Bu genin tespit edildiği çalışmalarda, dahil edilen toplam izolat/örnek sayısı dikkate alındığında, tespit edilen yaygınlık çoğu durumda %1'den azdı (24,27–29,32,33,37,40–43), bu da mecC'nin keşfedildiği ilk çalışmada tespit edilen yaygınlığa (yaklaşık %0,04) benzerdi (16). Birkaç çalışmada yaygınlık %1'den fazlaydı, ancak bunların hepsinde yalnızca az sayıda başlangıç izolatı (<400 izolat) kullanıldı; bu, elde edilen yüksek yaygınlık değerinin (en fazla %6,3) nedeni olabilir (25,26,36,38,39). Son zamanlarda, daha önce yayınlanmış sonuçlara dayalı olarak mecC-MRSA'nın yaygınlığına ilişkin bir meta-analiz, insan alt grubunda mecC-MRSA'nın yaygınlığını %0,004 (95% CI = 0,002–0,007) ve hayvan alt grubundaki yaygınlığını %0,098 (95% CI = 0,033–0,174) olarak tahmin etmiştir (75).

MecC-MRSA izolatlarıyla ilişkili toplam 61 insan vaka raporu tanımlanmıştır (17,36,37,45,76–81). MecC pozitif izolatlar Asya, Avrupa ve Okyanusya'da (21,82,83) farklı konaklarda tespit edilmiş olsa da, tüm insan vaka raporları Avrupa ülkelerinde tanımlanmıştır. Bu, mecC-MRSA'nın hem hayvanlarda hem de insanlarda ve ayrıca çevresel örneklerde tespit edildiği makalelerin çoğunun bu kıtadaki ülkelere odaklandığı göz önüne alındığında beklenen bir durumdu (8,21–23).

61 insan vaka raporunun 4'ünde, mecC-MRSA yalnızca tarama sürüntülerinde (kolonizasyon tespiti için) tespit edilmiş olup, hastanın yatış nedeni ile ilişkili bulunmamıştır (36,37,45) ve diğer iki vaka raporunda klinik bilgi belirtilmemiştir (17). Geri kalan 56 çalışmada, mecC-MRSA izolatları (vaka sayısı): deri ve yara enfeksiyonları (47 vaka) (37,76,79,81), eklem ve kemik enfeksiyonları (3 vaka) (37,77,78), solunum yolu enfeksiyonları (2 vaka) (76) ve bakteriyemi (2 vaka) (37,80) ile ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda mecC pozitif izolatların tespit edildiği örnek türleri dikkate alındığında, mecC insan vakalarının çoğu deri veya yara enfeksiyonlarıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, mecC-MRSA izolatlarının kan, balgam veya idrar gibi diğer örnek türlerinde saptanması dikkat çekicidir. Özellikle, bazı ciddi enfeksiyonlar tanımlanmıştır; bunlar arasında şiddetli kemik enfeksiyonları (78), hastane kaynaklı pnömoni (33) ve bakteriyemi (16,24,80) yer alır ve bazı vakalarda hastanın ölümüyle sonuçlanır (37).

mecC-MRSA Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

mecC geninin ilk tanımlanmasından bu yana, hayvanlarla temasın çeşitli nedenlerle mecC-MRSA enfeksiyonu veya taşıyıcılığı için bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür (16,17). Bu gen, CC130'a ait izolatlarda tanımlanmış ve bu klonal kompleks, ağırlıklı olarak sığır kaynaklı metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) izolatları arasında tespit edilmiştir (17). Dahası, bu genin süt ineklerinden elde

edilen izolatlarda bulunması, bu hayvanların bu direnç mekanizmasının bir rezervuarını sağlayabileceğini düşündürmüştür (16). Bu nedenle, o zamandan beri yapılan bazı çalışmalarda, hastaların hayvanlarla olası teması hakkında bilgi verilmiştir. Birçok çalışma, hastaların çoğunun kırsal alanlarda veya çiftlik yoğunluğunun yüksek olduğu alanlarda yaşadığını ortaya koymuştur (18,24,26,29,36,76,79). Bu bağlamda, dört çalışma hastanın çiftlik hayvanlarıyla temasını gösterdi (18,24,76,78,81), iki çalışma sadece evcil hayvanlarla teması ele aldı (38,45), iki hastanın hayvanlarla teması yoktu ve yazarlar bu izolatların saptanması için makul bir açıklama bulamadılar (37,80), bir hasta veteriner hekimdi (33) ve birkaç çalışmada bu bilgi belirtilmedi (16,17,27,30,31,41,77). İlginç bir şekilde, mecC-MRSA'nın hayvanlar ve insanlar arasında bulaşması, iki insan enfeksiyon vakasında tüm genom dizilemesiyle gösterildi. Her insan enfeksiyon vakasından ve kendi çiftlik hayvanlarından izolatları içeren spesifik kümeler tespit edildi. Böylece, aynı çiftlikten gelen insan ve hayvan izolatları sadece az sayıda SNP ile farklılık gösterdi (18). Bu bulgular, çiftlik hayvanlarının mecC-MRSA için potansiyel bir rezervuar olarak rolünü vurgulamaktadır.

S. aureus, konakçıların derisini ve burun deliklerini kolonize etme konusunda büyük bir kapasite gösterir, zaman içinde varlığını sürdürebilir ve fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilir (84,85). mecC-MRSA izolatları, çeşitli yaygınlık ve vaka raporu çalışmalarında kommensal olarak tanımlanmıştır. En az 54 mecC-MRSA Mikroorganizma 2020, 8, 1615 20 pozitif izolatın 9'u, çoğunlukla burundan, ancak boğaz ve kasık bölgelerinden de alınan tarama sürüntülerinden elde edilmiştir. Dahası, diğer örnek türlerinden elde edilen izolatlar da kommensal olarak kabul edilebilir; örneğin, İspanya'da bir insan vaka raporunda, bir hastanın idrarından elde edilen izolat, hasta idrar yolu semptomları göstermediği için kolonizatör olarak kabul edilmiştir (37). Bazı çalışmalarda, hem kolonizasyon hem de enfeksiyonla ilişkilendirilen mecC-MRSA izolatları aynı hastadan elde edilmiştir (18,37). Gerçekten de, mecC-MRSA izolatına bağlı bakteriyemisi olan bir hastada aynı mecC-MRSA izolatı (aynı genetik özelliklere sahip) tarafından burun kolonizasyonu da gözlemlenmiştir (18). Bu sonuçlar, şiddetli hastalığa neden olan izolatları mümkün kılan önceki adım olan kolonizasyonun önemini doğrulamıştır. İlginç bir şekilde, hastanın öldüğü başka bir bakteriyemi vakasında, dede ve torun arasında hane içi bulaşma tespit edilmiş ve torun aynı izolat tarafından kolonize edilmiştir (37). Bununla birlikte, diğer çalışmalarda, mecC enfeksiyonu olan hastalardan mecC-MRSA izolatları kolonizatör olarak tanımlanmamıştır (81) ve mecC-MRSA izolatlarının mecA-MRSA izolatlarından daha kötü kolonizatör ve insanlarda daha az bulaşıcı olabileceği öne sürülmüştür (76). İsveç'te yapılan çalışmada, hastanın 27 aile üyesinden sadece ikisinde mecC-MRSA izolatı pozitif bulunmuş ve mecC taşıyıcılığının ortalama süresi 21 gün olmuştur (76).

Vaka raporlarında tanımlanan hastaların çoğu orta yaşlı veya yaşlıydı (17,36,37,45,77-80), iki hasta hariç: bunlardan biri, hayvanlarla yüksek temas

halinde olan ve yüzeysel bir deri lezyonu gösteren 34 yaşında bir çiftlik işçisiydi (81) ve diğeri sağlıklı 3 yaşında bir çocuktü (37). 2007–2011 yılları arasında Danimarka'da tespit edilen mecC-MRSA'lı hastaların ortalama yaşı 51 (24) ve 2005–2014 yılları arasında İsveç'te tespit edilenlerin ortalama yaşı 60'tü (76). Danimarka çalışmasında, CA-MRSA mecC hastaları diğeri CA-MRSA vakalarından önemli ölçüde daha yaşlıydı, bu da mecC-MRSA'nın tipik CA-MRSA'dan farklı bir kökene ve epidemiyolojiye sahip olduğunu gösteriyor (24).

Dikkat çekici bir şekilde, İsveç'te tespit edilen 45 insan vakasının çoğunda hastaların altta yatan bir tür kronik hastalığı (diyabet, kanser, otoimmün hastalıklar veya aterosklerotik hastalıklar) veya mevcut bir cilt lezyonu vardı (76). Başkaları tarafından da mecC-MRSA'nın yaralarda enfeksiyona neden olduğu öne sürülmüştür (79). Dahası, Avusturya'da yapılan bir çalışmada (38) primer patolojileri (diyabet, miyelodisplastik sendrom, periferik arter tıkanıklığı hastalığı vb.) olan hastalarda ve İspanya'da ürotelyal karsinomlu bir hastada (80) mecC-MRSA enfeksiyonları tespit edilmiştir. Ne yazık ki, mecC-MRSA pozitif hastaların diğeri altta yatan hastalıkları hakkında bilgi çoğu makalede eksiktir.

mecC-MRSA İnsan İzolatlarının Karakterizasyonu

Diğeri konaklarda olduğu gibi, insan örneklerinden elde edilen mecC-MRSA izolatlarının çoğu CC130'a aitti. Tanımlanan diğeri klonal kompleksler CC49, CC425, CC599, CC1943 ve CC2361 idi (16,24,25,29–31,38,40,41,76). Endişe verici bir şekilde, SCCmec XI'in (mecC genini içeren SCC elementi), entegrasyon bölgesi sekans tekrarlarıyla sınırlı olması ve sağlam bölgeye özgü rekombinasyon bileşenlerine sahip olması nedeniyle diğeri S. aureus klonal soylarına aktarılma potansiyeline sahip olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (16). Şimdiye kadar, mecC-MRSA CC130 izolatları, klonal soyların belirlendiği tüm ülkelerde tespit edildi ve İspanya, Fransa, İrlanda, Slovenya ve İsviçre'de tespit edilen tek CC oldu (17,37,45,77–79,81). Dikkat çekici bir şekilde, Fransa ve İspanya'da birkaç insan enfeksiyonu raporu vardı, ancak bunların hepsinde mecC-MRSA izolatları CC130'a aitti. CC130'dan sonra, klonal kompleksler CC1943 ve CC599, insanlarda en yaygın olarak tespit edilenlerdi ve sırasıyla dört ve üç ülkede tanımlandılar (16,25,29,31,38,41). Buna karşılık, CC49 sadece Belçika'daki bir çalışmada tanımlandı (29). CC49, CC130, CC425, CC599 ve CC1943 insan dışı kökenli mecC-MRSA izolatlarında da tanımlanmışken, CC2361 bugüne kadar sadece insanlarda tanımlanmıştır (24,76). Dolayısıyla, CC130 çiftlik, evcil ve vahşi hayvanlarda ve gıda örneklerinde; CC49 atlarda ve küçük memelilerde, CC425 vahşi hayvanlarda ve gıdalarda, CC599 evcil hayvanlarda ve çiftlik hayvanlarında ve CC1943 evcil hayvanlarda tanımlanmıştır (8).

İnsan mecC-MRSA izolatları arasında çok çeşitli spa tipleri tespit edildi. En baskın spa tipi, CC130 ile ilişkili olan ve toplam 260 insan izolatında tanımlanan t843 idi. Bu spa tipi, İsviçre hariç, insan mecC-MRSA izolatlarının tespit edildiği

tüm ülkelerde saptandı (45). Diğer spa tipleri de çeşitli ülkelerde tanımlandı. Bunlardan bazıları sadece iki ülkede tanımlandı; bu durum t792, t1773, t5930, t6293, t6386, t7485, t7734, t7945, t7946, t7947 ve t9397 için geçerlidir, ancak diğerleri t978, t1535, t1736, t3391 veya t6220 gibi daha yaygın olarak dağılmıştır. Spa tipleri ve MLST klonal kompleksleri arasında güçlü bir ilişki olmasına rağmen (86), bazı spa tipleri farklı klonal komplekslerle ilişkilendirilmiştir. İngiltere'deki iki farklı hastaneden iki hastadan alınan tarama örneklerinde elde edilen iki izolat, t11706 spa tipini göstermiştir (40); bu izolatların biri ST1245'e (CC130) ve diğeri ST425'e (CC425) aitti. Ayrıca, t978, t2345, t3391 ve t8835 spa tipleri bazı çalışmalarda CC1943 (16,25,29) ve diğerlerinde CC2361 (24,76) ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, her iki klonal kompleksin kurucuları olan ST1943 ve ST2361, birbirlerinin Tek Lokus Varyantı (SLV) olup (ve sadece aroE allelinde farklılık gösterir), bu da bu sonuçları açıklayabilir.

Tespit edilen insan mecC-MRSA izolatlarının çoğu, test edilen tüm beta-laktam dışı antimikrobiallere duyarlıydı. Bu, diğer kaynaklardan elde edilen mecC-MRSA izolatlarında elde edilen sonuçlarla uyumludur (21). İspanya'da yapılan bir çalışmada, mecC-MRSA veya CA-MRSA izolatlarını tanımlamak için bu kriter kullanılarak izolatlar seçilmiştir (69). mecC-MRSA tespit edilmemesine rağmen, bu direnç fenotipi, Panton-Valentine Lökosidin (PVL) üreten izolatlar için değerli bir belirteçti (Tablo S1). Bununla birlikte, bu bölgedeki mecC-MRSA izolatlarının düşük prevalansı bu sonuçtan sorumlu olabilir ve mecC mekanizmasının varlığından şüphelenmek için bu fenotipin kullanımı göz ardı edilmemelidir.

mecC-MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde en önemli sorun, bu izolatların doğru şekilde tanımlanmasıdır. mecC izolatları MRSA olarak kabul edilse de, bu izolatlar bazen oksasilin veya sefoksitin için sınırda duyarlılık sonuçları gösterir ve yalnızca mecA geni test edilirse MSSA olarak tanımlanır (44). Bu, uygunsuz tedavilerin uygulanmasına yol açabilir. *S. aureus*'un çeşitli antimikrobiyal ajanlara direnç kazanma kapasitesi göz önüne alındığında, diğer antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişimi de buna eklenebilir. İnsanlarda tespit edilen bazı mecC-MRSA izolatları beta-laktam olmayan antimikrobiallere direnç göstermiştir (24,33,40,41,76). Almanya'da iki izolat (33) ve Danimarka'da bir izolat (24) florokinolon direnci tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda makrolid ve linkosamid direnci de tespit edildi: Birleşik Krallık'ta bir eritromisin dirençli izolat (41) ve İsveç'te (76) ve İngiltere'de (40) bir eritromisin ve klindamisin dirençli izolat. Direnç mekanizmalarına gelince, İrlanda'da yapılan iki çalışmada, norfloksasin direncine bağlı çoklu ilaç salgı pompasını kodlayan sdrM geni ve tetrasiklin direncine bağlı tet salgısı, sırasıyla bir ve iki mecC-MRSA CC130 izolatında tanımlandı (17,26). Farklı tanı testlerini karşılaştırmayı amaçlayan yalnızca bir çalışma olmasına rağmen, çeşitli antimikrobiyal ailelere dirençli insan mecC-MRSA izolatları tespit edildi (87). mecC-MRSA izolatlarında beta-

laktam olmayan ajanlara karşı direncin varlığı, tedavi seçeneklerimizi önemli ölçüde sınırlandırmaktadır.

İnsan mecC-MRSA izolatlarında virülans genlerinin aranması, bir çalışmadan diğerine oldukça değişkenlik göstermiştir. Her durumda, şu an için en sık tespit edilen virülans genleri hla, hld, hlb, edinB, lukED, cap8 veya ica olup, bu genler CC130 ile yüksek oranda ilişkilidir (17,26,31,33,36,38,41). Neyse ki, PVL genlerini taşıyan hiçbir mecC-MRSA izolatı tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, hayvanlarla ilişkili diğer klonal soylar bu virülans faktörünü edinebilmiştir (88). Bu nedenle, gelecekte mecC-MRSA izolatlarında bunların tespit edilmesi göz ardı edilemez. Önemli olarak, bazı pirojenik toksin süperantijen (PTSAg) genleri mecC-MRSA izolatlarında tespit edilmiştir (29,31,38,41). Bu genler, CC599, CC1943 veya CC2361 gibi belirli klonal soylarla ilişkili olabilir. Bu nedenle, toksik şok sendromu toksinini kodlayan tst geni, üç CC1943 izolatında (ikisi sec genini, biri ise seg ve sei genlerini içeriyor) (29,41), üç CC599 izolatında (ikisi sel geni pozitif, biri ise sec ve sel pozitif) (31,38) ve bir sec, seg, sei, sel, sen, seo ve seu pozitif CC2361 izolatında (31) bulunmuştur.

mecC-MRSA Sorunu: Kökeni Nedir? Yeni Ortaya Çıkan Bir Sorun Mu?

1975 tarihli, bilinen en eski mecC-MRSA izolatı, García-Álvarez ve diğerleri tarafından gerçekleştirilen retrospektif çalışmada tespit edilmiştir (16). Bu izolat, Danimarka'dan alınan bir insan kan örneğinde tanımlanmış ve tespiti, mecC geninin olası bir insan kökenli olduğunu düşündürmüştür (16). Daha sonra, yine Danimarka'da gerçekleştirilen iki başka retrospektif çalışmada, 1975 tarihli örneklerde iki mecC pozitif izolat tespit edilmiştir (24,25), her ikisi de insan kan örneklerinde tespit edilmiştir (24,25). Bununla birlikte, bu çalışmalardan ikisinde, incelenen en eski örnek 1975 yılında elde edilmiştir, bu nedenle daha eski izolatların varlığı göz ardı edilemez (16,25). mecC geninin varlığının araştırıldığı diğer retrospektif çalışmalara gelince, örneklerin tarihleri bu üç çalışmadan çok daha sonradır ve bunlar 2000 yılı ve sonrasında elde edilen izolatlardır. Diğer konaklarda bildirilen en eski mecC-MRSA izolatına ilişkin olarak, 1975 de kilit tarih gibi görünüyor (89,90). Bu nedenle, bu direnç mekanizması 45 yıldan fazla süredir mevcut olabilir.

Dahası, bu direnç mekanizması CC130 ile yakından ilişkilidir, çünkü mecC-MRSA izolatlarının çoğu bu klonal soydan gelmektedir. 5429 yıl önce meydana gelen CC130'un insandan sığıra konakçı sıçraması önerilmiştir (91). CC130 MSSA izolatlarının mecC direnç genini edindiği zaman ve konakçı bugün hala bilinmemektedir. İnsan örneklerinde tespit edilen mecC-MRSA izolatlarının olası insan veya hayvan kökenini belirlemek için, çeşitli çalışmalar IEC (immün kaçış kümesi) genlerinin varlığını analiz etmiştir (17,24,26,31,33,36,41,42,78,81). Tüm vakalarda, insan mecC-MRSA izolatları, sak, chp ve sen açısından negatifti; ancak Birleşik Krallık'taki bir hastadan alınan

tarama sürüntüsünden elde edilen ve sak ve sen açısından pozitif olan (IEC tip E) bir ST1945 (CC130) izolatı hariç, bu durum olası bir insan kökenini düşündürmektedir (41). Bununla birlikte, IEC tip E'nin ST1945'in korunmuş bir parçası olabileceği öne sürülmüştür, çünkü İspanya'daki çeşitli çalışmalarda vahşi hayvanlardan elde edilen mecC MRSA ST1945 izolatları da IEC tip E göstermiştir (41,63,92).

Avrupa'da bugüne kadar tespit edilen en yeni insan mecC-MRSA izolatları 2015 yılında elde edildi; bunlardan biri Almanya'da (27), diğeri ise İngiltere'de (42). Her iki suş da ilk çalışmalarda tanımlananlara benzerlik gösterdi (16,17) ve her ikisi de CC130'a aitti. Bununla birlikte, filogenetik analizden sonra, İngiltere'de tanımlanan suşun, yayınlanmış dizilenmiş mecC-MRSA CC130 izolatlarından herhangi biriyle yüksek derecede ilişkili olmadığı görüldü (42). Avrupa'da son 5 yılda insanlarda mecC-MRSA izolatlarının tanımlanmamış olmasına rağmen, önceki çalışmalar tarafından sağlanan veriler, mecC pozitif izolatların yaygınlığında artan bir eğilim tespit etti (24), bu da bu direnç mekanizmasının tespitinde gözetimin sürdürülmesi gerektiğini gösteriyor. Tespit eksikliği, bu direnç mekanizmasının düşük yaygınlığından ve/veya mecC tanı yöntemlerindeki sorunlardan kaynaklanabilir. mecC-MRSA izolatlarının tespitinde önemli zorluklar belirtilmiştir (44,93). Hastane laboratuvarlarında kullanılan çeşitli klinik testlerin mecC-MRSA izolatlarının %0 ila %41'ini tanımlayamamış olabileceği gösterilmiştir (93). Yeni test protokollerini optimize etmek ve geliştirmek ve mevcut fenotipik test yöntemlerini yeniden tanımlamak önemlidir (44). Bu bağlamda, mecC ve mecA genlerini tespit eden çeşitli ticari PCR tabanlı testler geliştirilmiştir. Dahası, yakın zamanda sığırlardan elde edilen mecA/mecC MRSA izolatları tanımlanmıştır (83). Her iki geni de taşıyan izolatların olası klinik etkisi şu anda bilinmemektedir.

Veterinerlik ve Gıda Güvenliği Açısından Etkileri

Bu inceleme mecC-MRSA izolatlarının insan sağlığı üzerindeki etkilerine odaklanmış olsa da, bu izolatların veteriner hekimliği üzerindeki etkileri de göz ardı edilmemelidir. Evcil hayvanlarda enfeksiyonlara neden olan mecC-MRSA izolatları çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir (8,94,95). Bununla birlikte, bu direnç geninin en sık sığır, koyun ve tavşan gibi çiftlik hayvanlarında tespit edildiği görülmektedir (8,21). mecC-MRSA bu gıda üreten hayvanlarda nadiren klinik hastalığa neden olsa da, çeşitli ülkelerde sığır mastitisine dair raporlar bulunmaktadır (96,97). İnsanlarda gözlemlendiği gibi, diğer konaklarda tespit edilen mecC-MRSA izolatlarının çoğu da CC130'a aittir ve bu hayvan mecC-MRSA izolatlarının özellikleri insanlarda tespit edilenlere çok benzerdir (8,21). Öte yandan, süt hayvanlarında mecC-MRSA'nın varlığı oldukça önemlidir, çünkü bu izolatların gıda zincirine giriş yolu olabilir. Nitekim, süt örneklerinde mecC-MRSA (8) tespit edilmiş ve bunun sonucunda gıda işleyicileri için kolonizasyon riski oluşmuştur. Bu durumda, bu incelemeye dahil edilen klinik

vakalardan birinde hastanın peynir üreticisi olduğu (81) vakayı vurgulamakta fayda var. Bazı çalışmalarda mecC-MRSA zoonotik bulaşması gösterilmiştir (18) ve veterinerlik ve gıda güvenliği laboratuvarlarında doğru önleme, tespit ve kontrol önlemleri gereklidir.

mecC ile İlişkili Sonuçlar ve Gelecekteki Sorunlar

Şu anda insanlarda mecC-MRSA enfeksiyonlarının yaygınlığı çok düşüktür. Bununla birlikte, farklı konaklar arasında mecC-MRSA izolatlarının bulaşması, bu izolatların yayılma kapasitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Vahşi hayvanlarda, çiftlik hayvanlarında ve evcil hayvanlarda geniş bir rezervuar yelpazesi bulunmaktadır ve bu izolatların zoonotik bulaşması, mecC-MRSA insan klinik vakalarının sayısını artırabilir. Dahası, SCCmec XI'in gelecekte diğer klonal soylara aktarılma potansiyeli olabilir. Bunların daha virülan ve daha iyi adapte olmuş insan klonlarına aktarılması son derece endişe verici olacaktır. Endişe verici bir şekilde, mecC geni, önemli virülans genlerinin tanımlandığı (CC599, CC1943 veya CC2361) veya IEC'nin tanımlandığı (ST1945-CC130) klonal soylarda zaten tespit edilmiştir. Ayrıca, beta-laktam olmayan antibiyotiklere dirençli mecC-MRSA izolatları da tespit edilmiştir. MecC-MRSA izolatlarının beta-laktam dışı direnç kazanması, tedavi seçeneklerimizi önemli ölçüde sınırlandırmaktadır. MecC-MRSA, hastane ve veteriner laboratuvarlarında ve gıda güvenliği kurumlarında dikkate alınmalı ve olası sağlık sorunlarının ortaya çıkmasını önlemek için önleyici stratejiler uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Cheng, M. Antignac, A. Kim, C. Tomasz, A. (2008). Comparative study of the susceptibilities of major epidemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin and to the new broad-spectrum cephalosporin ceftobiprole. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 52, 2709–2717.
- Jacqueline, C. Caillon, J. Mabecque, V.L. Miègeville, A.F. Ge, Y. Biek, D. Batard, E. Potel, G. (2009). In vivo activity of a novel anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin, ceftaroline, against vancomycin-susceptible and -resistant *Enterococcus faecalis* strains in a rabbit endocarditis model: A comparative study with linezolid and vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemotherapy*, 53, 5300–5302.
- Mediavilla, J.R. Chen, L. Mathema, B. Kreiswirth, B.N. (2012). Global epidemiology of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Current Opinion Microbiology*, 15, 588–595.
- Sung, J.Y. Lee, J. Choi, E.H. Lee, H.J. (2012). Changes in molecular epidemiology of community-associated and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korean children. *Diagnostic Microbiology Infectious Disease*, 74, 28–33.
- Herron-Olson, L. Fitzgerald, J.R. Musser, J.M. Kapur, V. (2007). Molecular correlates of host specialization in *Staphylococcus aureus*. *PLoS ONE*, 2, e1120.
- Aspiroz, C. Lozano, C. Vindel, A. Lasarte, J.J. Zarazaga, M. Torres, C. (2010). Skin lesion caused by ST398 and ST1 MRSA, *Spanish Emergency Infectious Disease*, 16, 157–159.
- Lozano, C. Aspiroz, C. Ezpeleta, A.I. Gómez-Sanz, E. Zarazaga, M. Torres, C. (2011). Empyema caused by MRSA ST398 with atypical resistance profile, *Spanish Emergency Infectious Disease*, 17, 138–140.
- Zarazaga, M. Gómez, P. Ceballos, S. Torres, C. (2018). Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* lineages in the animal-human interface. In *Staphylococcus Aureus*; Fetsch, A., Ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2018; pp. 189–214.
- Benito, D. Lozano, C. Rezusta, A. Ferrer, I. Vasquez, M.A. Ceballos, S. Zarazaga, M. Revillo, M.J. Torres, C. (2014). Characterization of tetracycline and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* Strains in a Spanish hospital: Is livestock-contact a risk factor in infections caused by MRSA CC398? *Internal Journal Medicine Microbiology*, 304, 1226–1232.
- Larsen, J. Petersen, A. Sørum, M. Stegger, M. van Alphen, L. Valentiner-Branth, P. Knudsen, L.K. Larsen, L.S. Feingold, B. Price, L.B. (2015). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 is an increasing cause of disease in

- people with no livestock contact in Denmark, 1999 to 2011. *Euro Surveill.* 2015, 20.
- Lekkerkerk, W. van Wamel, J.B. Snijders, S.B. Willems, R.J. van Duijkeren, E. Broens, E.M. Wagenaar, J.A. Lindsay, J.A. Vos, M.C. (2015). What is the origin of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 398 isolates from humans without livestock contact? an epidemiological and genetic analysis. *Journal Clinical Microbiology*, 53, 1836–1841.
- Feltrin, F. Alba, P. Kraushaar, B. Ianzano, A. Argudín, M.A. Di Matteo, P. Porrero, M.C. Aarestrup, F.M. Butaye, P. Franco, A. (2015). A Livestock-associated, multidrug-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 97 lineage spreading in dairy cattle and pigs in Italy. *Applied Environment Microbiology*, 82, 816–821.
- Lowder, B.V. Guinane, C.M. Ben Zakour, N.L. Weinert, L.A. Conway-Morris, A. Cartwright, R.A. Simpson, A.J. Rambaut, A. Nübel, U. Fitzgerald, J.R. (2009). Recent human-to-poultry host jump, adaptation, and pandemic spread of *Staphylococcus aureus*. *Proccational Natlion Academy Sciences USA*, 106, 19545–19550.
- Monecke, S. Gavier-Widén, D. Hotzel, H. Peters, M. Guenther, S. Lazaris, A. Loncaric, I. Müller, E. Reissig, A. Ruppelt-Lorz, A. (2016) Diversity of *Staphylococcus aureus* isolates in European wildlife. *PLoS ONE*, 11, e0168433.
- Ye, X. Wang, X. Fan, Y. Peng, Y. Li, L. Li, S. Huang, J. Yao, Z. Chen, S. (2016). Genotypic and phenotypic markers of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC9 in humans. *Applied Environment Microbiology*, 82, 3892–3899.
- García-Álvarez, L. Holden, M.T.G. Lindsay, H. Webb, C.R. Brown, D.F.J. Curran, M.D. Walpole, E. Brooks, K. Pickard, D.J. Teale, C. (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: A descriptive study. *Lancet Infectious Diseases*, 11, 595–603.
- Shore, A.C. Deasy, E.C. Slickers, P. Brennan, G. O’Connell, B. Monecke, S. Ehricht, R. Coleman, D.C. (2011). Detection of staphylococcal cassette chromosome *mec* type XI carrying highly divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *blaZ*, and *ccr* genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 55, 3765–3773.
- Harrison, E.M. Paterson, G.K. Holden, M.T.G. Larsen, J. Stegger, M. Larsen, A.R. Petersen, A. Skov, R.L. Christensen, J.M. Zeuthen, A.B. (2013). Whole genome sequencing identifies zoonotic transmission of MRSA isolates with

- the novel *mecA* homologue *mecC*. *EMBO Molecular Medicine*, 5, 509–515.
- Becker, K. Ballhausen, B. Köck, R. Kriegeskorte, A. (2014). Methicillin resistance in *Staphylococcus* isolates: The “*mec* alphabet” with specific consideration of *mecC*, a *mec* homolog associated with zoonotic *S. aureus* lineages. *International Journal Medicine Microbiology*, 304, 794–804.
- Becker, K. van Alen, S. Idelevich, E.A. Schleimer, N. Seggewiß, J. Mellmann, A. Kaspar, U. Peters, G. (2018). Plasmid-Encoded Transferable *mecB*-Mediated Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases*, 24, 242–248.
- Aires-de-Sousa, M. (2017). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among animals: Current overview. *Clinical Microbiology Infectious*, 23, 373–380.
- Gómez, P. González-Barrio, D. Benito, D. García, J.T. Viñuela, J. Zarazaga, M. Ruiz-Fons, F. Torres, C. (2014). Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the *mecC* gene in wild small mammals in Spain. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 69, 2061–2064.
- Ruiz-Ripa, L. Alcalá, L. Simón, C. Gómez, P. Mama, O.M. Rezusta, A. Zarazaga, M. Torres, C. (2019). Diversity of *Staphylococcus aureus* clones in wild mammals in Aragon, Spain, with detection of MRSA ST130-*mecC* in wild rabbits. *Journal Applied Microbiology*, 127, 284–291.
- Petersen, A. Stegger, M. Heltberg, O. Christensen, J. Zeuthen, A. Knudsen, L.K. Urth, T. Sorum, M. Schouls, L. Larsen, J. (2013). Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the novel *mecC* gene in Denmark corroborates a zoonotic reservoir with transmission to humans. *Clinical Microbiology Infectious*, 19, 16–22.
- Stegger, M. Andersen, P.S. Kearns, A. Pichon, B. Holmes, M.A. Edwards, G. Laurent, F. Teale, C. Skov, R. Larsen, A.R. (2012). Rapid detection, differentiation and typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harbouring either *mecA* or the new *mecA* homologue *mecA*(LGA251). *Clinical Microbiology Infectious*, 18, 395–400.
- Kinnevey, P.M. Shore, A.C. Brennan, G.I. Sullivan, D.J. Ehricht, R. Monecke, S. Coleman, D.C. (2014). Extensive genetic diversity identified among sporadic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates recovered in Irish hospitals between 2000 and 2012. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 58, 1907–1917.
- Monecke, S. Jatzwauk, L. Müller, E. Nitschke, H. Pfohl, K. Slickers, P. Reissig, A. Ruppelt-Lorz, A. Ehricht, R. (2016). Diversity of SCC*mec* elements in *Staphylococcus aureus* as observed in South-Eastern Germany. *PLoS ONE*, 11, e0162654.

- Zarfel, G. Luxner, J. Folli, B. Leitner, E. Feierl, G. Kittinger, C. Grisold, A. (2016). Increase of genetic diversity and clonal replacement of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in South-East Austria. *FEMS Microbiology Letter*, 363, 137.
- Deplano, A. Vandendriessche, S. Nonho, C. Denis, O. (2014). Genetic diversity among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates carrying the *mecC* gene in Belgium. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 69, 1457–1460.
- Kriegeskorte, A.; Ballhausen, B.; Idelevich, E.A.; Köck, R.; Friedrich, A.W.; Karch, H.; Peters, G.; Becker, K. (2012). Human MRSA isolates with novel genetic homolog, Germany. *Emerging Infectious Diseases*, 18, 1016–1018.
- Sabat, A.J. Koksal, M. Akkerboom, V. Monecke, S. Kriegeskorte, A. Hendrix, R. Ehrlich, R. Köck, R. Becker, K. Friedrich, A.W. (2012). Detection of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains that carry a novel genetic homologue and important virulence determinants. *Journal Clinical Microbiology*, 50, 3374–3377.
- Schaumburg, F. Köck, R. Mellmann, A. Richter, L. Hasenberg, F. Kriegeskorte, A. Friedrich, A.W. Gatermann, S. Peters, G. von Ei, C. (2012). Population dynamics among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Germany during a 6-year period. *Journal Clinical Microbiology*, 50, 3186–3192.
- Cuny, C. Layer, F. Strommenger, B. Witte, W. (2011). Rare occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC130 with a novel *mecA* homologue in humans in Germany. *PLoS ONE*, 6, e24360.
- Cartwright, E.J.P. Paterson, G.K. Raven, K.E. Harrison, E.M. Gouliouris, T. Kearns, A. Pichon, B. Edwards, G. Skov, R.L. Larsen, A. (2013). Use of Vitek 2 antimicrobial susceptibility profile to identify *mecC* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal Clinical Microbiology*, 51, 2732–2734.
- Petersdorf, S. Herma, M. Rosenblatt, M. Layer, F. Henrich, B. (2015). A Novel *Staphylococcal* Cassette Chromosome *mec* Type XI primer for detection of *mecC*-harboring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from screening specimens. *Journal Clinical Microbiology*, 53, 3938–3941.
- Dermota, U. Zdovc, I. Strumbelj, I. Grmek-Kosnik, I. Ribic, H. Rupnik, M. Golob, M. Zajc, U. Bes, M. Laurent, F. (2015). Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene in human samples in Slovenia. *Epidemiology Infectious*, 143, 1105–1108.
- García-Garrote, F. Cercenado, E. Marín, M. Bal, M. Trincado, P. Corredoira, J. Ballesteros, C. Pita, J. Alonso, P. Vindel, A. (2014). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene: Emergence in Spain and

- report of a fatal case of bacteraemia. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 69, 45–50.
- Kerschner, H. Harrison, E.M. Hartl, R. Holmes, M.A. Apfalter, P. (2014). First report of *mecC* MRSA in human samples from Austria: Molecular characteristics and clinical data. *New Microbes New Infectious*, 3, 4–9.
- Petersen, A. Medina, A. Rhod Larsen, A. (2015). Ability of the GENSPEED(®) MRSA test kit to detect the novel *mecA* homologue *mecC* in *Staphylococcus aureus*. *APMIS*, 123, 478–481.
- Paterson, G.K. Morgan, F.J.E. Harrison, E.M. Cartwright, E.J.P. Török, M.E. Zadoks, R.N. Parkhill, J. Peacock, S.J. Holmes, M.A. (2014). Prevalence and characterization of human *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in England. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 69, 907–910.
- Harrison, E.M. Coll, F. Toleman, M.S. Blane, B. Brown, N.B. Török, M.E. Parkhill, J. Peacock, S.J. (2017). Genomic surveillance reveals low prevalence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the East of England. *Sciences Replicate*, 7, 7406.
- Paterson, G.K. (2020). Low prevalence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex 398 and *mecC* MRSA among human isolates in North-West England. *Journal Applied Microbiology*, 128, 1785–1792.
- Ciesielczuk, H. Xenophontos, M. Lambourne, J. (2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harboring *mecC* still eludes us in East London, United Kingdom. *Journal Clinical Microbiology*, 57, e00020-19.
- Kriegeskorte, A. Idelevich, E.A. Schlattmann, A. Layer, F. Strommenger, B. Denis, O. Paterson, G.K. Holmes, M.A. Werner, G. Becker, K. (2017). Comparison of different phenotypic approaches to screen and detect *mecC*-harboring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal Clinical Microbiology*, 56, e00826-17.
- Basset, P. Prod'homme, G. Senn, L. Greub, G. Blanc, D.S. (2013). Very low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* Gene in Western Switzerland. *Journal Hospital Infectious*, 83, 257–259.
- Dekker, D. Wolters, M. Mertens, E. Boahen, K.G. Krumkamp, R. Eibach, D. Schwarz, N.G. Adu-Sarkodie, Y. Rohde, H. Christner, M. (2016). Antibiotic resistance and clonal diversity of invasive *Staphylococcus aureus* in the rural Ashanti Region, Ghana. *BMC Infectious Diseases*, 16, 720.
- Kılıç, A. Doğan, E. Kaya, S. Baysallar, M. (2015). Investigation of the presence of *mecC* and Panton-Valentine leukocidin genes in *Staphylococcus aureus*

- strains isolated from clinical specimens during seven years period. *Microbiology Bulteni*, 49, 594–599.
- Vandendriessche, S. Vanderhaeghen, W. Valente Soares, F. Hallin, M. Catry, B. Hermans, K. Butaye, P. Haesebrouck, F. Struelens, M.J. Denis, O. (2013). Prevalence, risk factors and genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carried by humans and animals across livestock production sectors. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 68, 1510–1516.
- Laub, K. Tóthpál, A. Kardos, S. Dobay, O. (2017). Epidemiology and antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in children in Hungary. *Acta Microbiology Immunology Hungary*, 64, 51–62.
- Ganesan, A. Crawford, K. Mende, K. Murray, C.K. Lloyd, B. Ellis, M. Tribble, D.R. Weintrob, A.C. (2013). Evaluation for a novel methicillin resistance (*mecC*) homologue in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained from injured military personnel. *Journal Clinical Microbiology*, 51, 3073–3075.
- Ludden, C. Brennan, G. Morris, D. Austin, B. O’Connell, B. Cormican, M. (2015). Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from residents and the environment in a long-term care facility. *Epidemiology Infectious*, 143, 2985–2988.
- Paterson, G.K. Harrison, E.M. Craven, E.F. Petersen, A. Larsen, A.R. Ellington, M.J. Török, M.E. Peacock, S.J. Parkhill, J. Zadoks, R.N. (2013). Incidence and characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from nasal colonisation in participants attending a cattle veterinary conference in the UK. *PLoS ONE*, 8, e68463.
- Aqel, A.A. Alzoubi, H.M. Vickers, A. Pichon, B. Kearns, A.M. (2015). Molecular epidemiology of nasal isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from Jordan. *Journal Infectious Public Health*, 8, 90–97.
- Becker, K. Schaumburg, F. Fegeler, C. Friedrich, A.W. Köck, R. (2017). Prevalence of Multiresistant Microorganisms PMM Study. *Staphylococcus aureus* from the German general population is highly diverse. *International Journal Medicine Microbiology*, 307, 21–27.
- Dodémont, M. Argudín, M.A. Willekens, J. Vanderhelst, E. Pierard, D. Miendje Deyi, V.Y. Hanssens, L. Franckx, H. Schelstraete, P. Leroux-Roels, I. (2019). Emergence of livestock-associated MRSA isolated from cystic fibrosis patients: Result of a Belgian national survey. *Journal Cystic Fibrosis*, 18, 86–93.
- Drougka, E. Foka, A. Koutinas, C.K. Jelastopulu, E. Giormezis, N. Farmaki, O. Sarrou, S. Anastassiou, E.D. Petinaki, E. Spiliopoulou, I. (2016). Interspecies spread of *Staphylococcus aureus* clones among companion animals and human close contacts in a veterinary teaching hospital. A

- cross-sectional study in Greece. *Previous Veterinary Medicine*, 126, 190–198.
- Nijhuis, R.H. van Maarseveen, N.M. van Hannen, E.J. van Zwet, A.A. Mascini, E.M. (2014). A rapid and high-throughput screening approach for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* based on the combination of two divergent real-time PCR assays. *Journal Clinical Microbiology*, 52, 2861–2867.
- Saeed, K. Ahmad, N. Dryden, M. Cortes, N. Marsh, P. Sitjar, A. Wyllie, S. Bourne, S. Hemming, J. Jeppesen, C. (2014). Oxacillin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (OS-MRSA), a hidden resistant mechanism among clinically significant isolates in the Wessex region/UK. *Infection*, 42, 843–847.
- Khairalla, A.S. Wasfi, R. Ashour, H.M. (2017). Carriage frequency, phenotypic, and genotypic characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from dental health-care personnel, patients, and environment. *Scientific Repreptive*, 7, 7390.
- Ho, C.M. Lin, C.Y. Ho, M.W. Lin, H.C. Chen, C.J. Lin, L.C. Lu, J.J. (2016). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates with SCCmec type V and spa types t437 or t1081 associated to discordant susceptibility results between oxacillin and ceftiofur, Central Taiwan. *Diagnostic Microbiological Infectious Diseases*, 86, 405–411.
- van Duijkeren, E. Hengeveld, P. Zomer, T.P. Landman, F. Bosch, T. Haenen, A. van de Giessen, A. (2016). Transmission of MRSA between humans and animals on duck and turkey farms. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 71, 58–62.
- Cikman, A. Aydin, M. Gulhan, B. Karakecili, F. Kurtoglu, M.G. Yuksekkaya, S. Parlak, M. Gultepe, B.S. Cicek, A.C. Bilman, F.B. (2019). Absence of the mecC gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from various clinical samples: The first multi-centered study in Turkey. Multicenter Study. *Journal Infectious Public Health*, 12, 528–533.
- Gomez, P. Lozano, C. González-Barrio, D. Zarazaga, M. Ruiz-Fons, F. Torres, C. (2015). High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the mecC gene in a semi-extensive red deer (*Cervus elaphus hispanicus*) farm in Southern Spain. *Veterinary Microbiology*, 177, 326–331.
- Szymanek-Majchrzak, K. Kosin' ski, J. Zi' ak, K. Sułek, K. Młynarczyk, A. Młynarczyk, G. (2019). Prevalence of methicillin resistant and mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* strains among medical students of Medical University in Warsaw. *Przegl Epidemiology*, 73, 39–48.

- Rödel, J. Bohnert, J.A. Stoll, S. Wassill, L. Edel, B. Karrasch, M. Löer, B. Pfister, W. (2017). Evaluation of loop-mediated isothermal amplification for the rapid identification of bacteria and resistance determinants in positive blood cultures. *European Journal Clinical Microbiology Infectious Disease*, 36, 1033–1040.
- Horner, C. Utsi, L. Coole, L. Denton, M. (2017). Epidemiology and microbiological characterization of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in a single healthcare region of the UK, 2015. *Epidemiology Infectious*, 145, 386–396.
- Mehta, S.R. Estrada, J. Ybarra, J. Fierer, J. (2017). Comparison of the BD MAX MRSA XT to the Cepheid—Xpert®MRSA assay for the molecular detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from nasal swabs. *Diagnostic Microbiology Infectious Disease*, 87, 308–310.
- Venugopal, N. Mitra, S. Tewari, R. Ganaie, F. Shome, R. Rahman, H. Shome, B.R. (2019). Molecular detection and typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci isolated from cattle, animal handlers, and their environment from Karnataka, Southern Province of India. *Veterinary World*, 12, 1760–1768.
- Ceballos, S. Aspiroz, C. Ruiz-Ripa, I. Azcona-Gutierrez, J.M. López-Cerero, L. López-Calleja, A.I. Álvarez, L. Gomáriz, M. Fernández, M. Torres, C. (2019). Multicenter study of clinical non- β -lactam-antibiotic susceptible MRSA strains: Genetic lineages and Panton-Valentine leukocidin (PVL) production. *Enferm. Infection Microbiology Clinical*, 37, 509–513.
- Papadopoulos, P. Angelidis, A.S. Papadopoulos, T. Kotzamanidis, C. Zdragas, A. Papa, A. Filioussis, G. Sergelidis, D. (2019). *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in bulk tank milk, livestock and dairy-farm personnel in north-central and north-eastern Greece: Prevalence, characterization and genetic relatedness. *Food Microbiology*, 84, 103249.
- Rasmussen, S.L. Larsen, J. van Wijk, R.E. Jones, O.R. Bjørneboe Berg, T. Angen, O. Rhod Larsen, A. (2019). European hedgehogs (*Erinaceus europaeus*) as a natural reservoir of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying *mecC* in Denmark. *PLoS ONE*, 14, e0222031.
- Morroni, G. Brenciani, A. Brescini, L. Fioriti, S. Simoni, S. Pocognoli, A. Mingoia, M. Giovanetti, E. Barchiesi, F. Giacometti, A. (2018). High rate of ceftobiprole resistance among clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a hospital in central Italy. *Antimicrob. Agents Chemotherapy*, 62, e01663-18.
- Hefzy, E.M. Hassan, G.M. El Reheem, F.A. (2016). Detection of Panton-Valentine Leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage among Egyptian health care workers. *Surgical Infectious (Larchmt)*, 17, 369–375.

- Hogan, B. Rakotozandrindrainy, R. Al-Emran, H. Dekker, D. Hahn, A. Jaeger, A. Poppert, S. Frickmann, H. Hagen, R.M. Micheel, V. (2016). Prevalence of nasal colonisation by methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthcare workers and students in Madagascar. *BMC Infectious Disease*, 16, 420.
- Diaz, R. Ramalheira, E. Afreixo, V. Gago, B. (2016). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the new *mecC* gene—a meta-analysis. *Diagnostic Microbiology Infectious Disease*, 84, 135–140.
- Lindgren, A.K. Gustafsson, E. Petersson, A.C. Melander, E. (2016). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with *mecC*: A description of 45 human cases in southern Sweden. *European Journal Clinical Microbiology Infectious Disease*, 35, 971–975.
- Laurent, F. Chardon, H. Haenni, M. Bes, M. Reverdy, M.E. Madec, J.V. Lagier, E. Vandenesch, F. Tristan, A. (2012). MRSA harboring *mecA* variant gene *mecC*, France. *Emerging Infectious Disease*, 18, 1465–1467.
- Barraud, O. Laurent, F. François, B. Bes, M. Vignon, P. Ploy, M.C. (2013). Severe human bone infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the novel *mecC* variant. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 68, 2949–2950.
- Cano García, M.E. Monteagudo Cimiano, I. Mellado Encinas, P. Ortega Álvarez, C. (2015). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene in a patient with a wound infection. *Enferm. Infeccion Microbiologia Clinical*, 33, 287–288.
- Romero-Gómez, M.P. Mora-Rillo, M. Lázaro-Perona, F. Gómez-Gil, M.R. Mingorance, J. (2013). Bacteraemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene in a patient with urothelial carcinoma. *Journal Medicine Microbiology*, 62, 1914–1916.
- Benito, D. Gómez, P. Aspiroz, C. Zarazaga, M. Lozano, C. Torres, C. (2016). Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from humans related to a livestock farm in Spain, with detection of MRSA-CC130 carrying *mecC* gene: A zoonotic case? *Enferm. Infeccion Microbiologia Clinical*, 34, 280–285.
- Worthing, K.A. Coombs, G.W. Pang, S. Abraham, S. Saputra, S. Trott, D.J. Jordan, D. Wong, H.S. Abraham, R.J. Norris, J.M. (2016). Isolation of *mecC* MRSA in Australia. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 71, 2348–2349.
- Aklilu, E. Ying, C.H. (2020). First *mecC* and *mecA* positive livestock-associated Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (*mecC* MRSA/LA-MRSA) from dairy cattle in Malaysia. *Microorganisms*, 8, 147.

- Sakr, A. Brégeon, F. Mège, J.L. Rolain, J.M. Blin, O. (2018). Staphylococcus aureus nasal colonization: An update on mechanisms, epidemiology, risk factors, and subsequent infections. *Frontiers Microbiology*, 9, 2419.
- Brown, A.F. Leech, J.M. Rogers, T.R. McLoughlin, R.M. (2014). Staphylococcus aureus colonization: Modulation of host immune response and impact on human vaccine design. *Frontiers Immunology*, 4, 507.
- Asadollahi, P. Farahani, N.N. Mirzaii, N. Sajjad Khoramrooz, S.S. van Belkum, A. Asadollahi, K.; Dadashi, M. Darban-Sarokhalil, D. (2018). Distribution of the most prevalent spa types among clinical isolates of Methicillin-Resistant and -Susceptible Staphylococcus aureus around the World: A Review. *Frontiers Microbiology*, 9, 163.
- Belmekki, M. Mammeri, H. Hamdad, F. Rousseau, F. Canarelli, B. Biendo, M. (2013). Comparison of Xpert MRSA/SA Nasal and MRSA/SA ELITE MGB assays for detection of the mecA gene with susceptibility testing methods for determination of methicillin resistance in Staphylococcus aureus isolates. *Journal Clinical Microbiology*, 51, 3183–3191.
- Stegger, M. Lindsay, J.A. Sørum, M. Gould, K.A. Skov, R. (2010). Genetic diversity in CC398 methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates of different geographical origin. *Clinical Microbiology Infectious*, 16, 1017–1019.
- Eriksson, J. Espinosa-Gongora, C. Stamphøj, I. Rhod Larsen, A. Guardabassi, L. (2013). Carriage frequency, diversity and methicillin resistance of Staphylococcus aureus in Danish small ruminants. *Veterinary Microbiology*, 163, 110–115.
- Paterson, G.K. Larsen, A.R. Robb, A. Edwards, G.E. Pennycott, T.W. Foster, G. Mot, D. Hermans, K. Baert, K. Peacock, S.J. (2012). The newly described mecA homologue, mecA(LGA251), is present in methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from a diverse range of host species. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 67, 2809–2813.
- Weinert, L.A. Welch, J.J. Suchard, M.A. Lemey, P. Rambaut, A. Fitzgerald, J.R. (2012). Molecular dating of human-to-bovid host jumps by Staphylococcus aureus reveals an association with the spread of domestication. *Biology Letter*, 8, 829–832.
- Ruiz-Ripa, L. Gómez, P. Alonso, C.A. Camacho, M.C. de la Puente, J. Fernández-Fernández, R. Ramiro, Y. Quevedo, M.A. Blanco, J.M. Zarazaga, M. (2019). Detection of MRSA of Lineages CC130-mecC and CC398-mecA and Staphylococcus delphini-lnu(A) in Magpies and Cinereous Vultures in Spain. *Microbial Ecology*, 78, 409–415.
- Ford, A. (2017). mecC-harboring methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Hiding in plain sight. *Journal Clinical Microbiology*, 56, e01549-17.

- Haenni, M. Châtre, P. Dupieux, C. Métayer, V. Maillard, K. Bes, M. Madec, J.Y. Laurent, F. (2015). mecC-positive MRSA in horses. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 70, 3401–3402.
- Medhus, A. Slette-meås, J.S. Marstein, L. Larssen, K.W. Sunde, M. (2013). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with the novel mecC gene variant isolated from a cat suffering from chronic conjunctivitis. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 68, 968–969.
- Haenni, M. Châtre, P. Tasse, J. Nowak, N. Bes, M. Madec, J.Y. Laurent, F. (2014). Geographical clustering of mecC-positive *Staphylococcus aureus* from bovine mastitis in France. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 69, 2292–2293.
- Gindonis, V. Taponen, S. Myllyniemi, A.L. Pyörälä, S. Nykäsenoja, S. Salmenlinna, S. Lindholm, L. Rantala, M. (2013). Occurrence and characterization of methicillin-resistant staphylococci from bovine mastitis milk samples in Finland. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 55, 61.



BÖLÜM 60

Bruselloz

Adem Köse¹

Giriş

Bruselloz, gram-negatif, fakültatif anaerob intraselüler bakteriler tarafından oluşturulan sistemik ve zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık, akut febril bir sendromdan, kronik ve fokal komplikasyonlarla seyreden multisistemik bir enfeksiyona kadar geniş bir klinik spektrum gösterir. Hem kronikleşme potansiyeli hem de relaps eğilimi nedeniyle tanıs ve terapötik açıdan zorluklar oluşturmaya devam etmektedir. Uzun süreli kombine antibiyotik tedavisi gerektirmesi ve bazı olgularda cerrahi girişim ihtiyacı doğurması, hastalığın klinik yönetimini daha da karmaşık hale getirir(1). Endemik bölgelerde hâlen önemli bir halk sağlığı sorunudur, özellikle Akdeniz havzası, Orta Doğu, Orta Asya ve Latin Amerika ülkelerinde yüksek insidansa sahiptir (2). Türkiye, hastalığın endemik görüldüğü ülkeler arasındadır, özellikle olgular kırsal bölgeler ve hayvancılıkla uğraşan kesimde sıkça izlenmektedir.

Etkenin hücre içine yerleşim özelliği, konak immün yanıtından kaçma mekanizmaları ve granülomatöz inflamasyon oluşturma kapasitesi, hastalığın subakut ve kronik formların gelişmesine zemin hazırlar. Bu özellikleri nedeniyle, uzun süreli kombine antibiyotik tedavisine rağmen %5–15 oranında relaps bildirilmektedir. Özellikle spondilodiskit, nörobruselloz ve endokardit gibi komplikasyonlar hastalığın seyrinde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilir (1, 2). Örneğin nedeni bilinmeyen ateş, kültür-negatif endokardit, kronik bel ağrısı, açıklanamayan sitopeniler, hepatosplenomegali ve subakut nörolojik tabloların ayırıcı tanısında mutlaka bruselloz akla getirilmesi gereken bir enfeksiyondur. Tanı sürecindeki gecikmeler, komplikasyon gelişme riskini ve relaps oranlarını artırır.

Tarihçesi

Bruselloz ilk olarak 19. yüzyılda Akdeniz bölgesinde görev yapan İngiliz askerlerinde tanımlanmış ve “Malta ateşi” veya “Mediterranean fever” olarak adlandırılmıştır. 1887 yılında Sir David Bruce, hastalığın etkenini izole etmiş ve mikroorganizma daha sonra onun onuruna *Brucella* olarak isimlendirilmiştir. Aynı dönemde Danimarkalı veteriner Bernhard Bang, sığırlarda abortus ile ilişkili bu bakteriyi tanımlanmıştır (3).

¹ Doç. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., ORCID ID: 0000-0002-1853-1243

Etkenin Mikrobiyolojik Özellikleri

Brucella cinsi bakteriler, Alphaproteobacteria sınıfında yer alan $0.5-0.7 \times 0.6-1.5$ μm çapında, Gram-negatif, hareketsiz, sporsuz kokobasillerdir. Oksidaz, katalaz ve üreaz pozitifdir. İnsan enfeksiyonlarından sorumlu başlıca türler *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis* ve *Brucella canis* 'tir. Klinik açıdan en önemli ve en virülan tür *B. Melitensis*'tir. Türkiye'deki olguların çoğunluğundan sorumludur. Koyun ve keçiler başlıca rezervuardır. *B. abortus* sığır kaynaklıdır ve genellikle daha hafif klinik seyirle seyreder. *B. suis* domuz kaynaklıdır ve fokal süperatif komplikasyonlar oluşturmaya meyillidir. *B. canis* ise daha nadir gözlenir, özellikle köpeklerle temas öyküsü olan bireylerde görülür (4).

Brucella Lipid A komponentinin düşük endotoksik aktivitesi nedeniyle sistemik inflamatuvar yanıt genellikle daha hafif seyreder. Koloni morfolojisi açısından "smooth" ve "rough" formları tanımlanmış, smooth formlar (örneğin *B. melitensis*) daha virülandır ve insan enfeksiyonlarında daha baskındır. Bakteri, konağa girdikten sonra makrofajlar tarafından fagosite edilir; ancak fagolizozomal yıkımdan kaçarak hücre içinde replikasyonunu sürdürmeye devam eder. Bu süreçte Tip IV sekresyon sistemi (VirB operonu) rol oynar (5). Bu sistem, konak hücre sinyal yollarını modüle ederek apoptozi baskılar, inflamatuvar yanıtı ve intraselüler replikasyon ortamını düzenler. *Brucella*, makrofaj içindeki oksidatif strese karşı dirençlidir. Süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesi, bakterinin hücre içinde kalıcı kalmasına katkıda bulunur. *Brucella* spp., laboratuvar kaynaklı en sık bildirilen enfeksiyonlardan biridir. Solunum yoluyla bulaşma riski nedeniyle, kültür işlemleri biyogüvenlik kabinlerinde yürütülmelidir. Laboratuvar maruziyeti sonrası profilaksi genellikle doksisisiklin + rifampisin ile 3 hafta önerilmektedir. Kan kültüründe üremesi genellikle yavaştır ve 5-10 gün sürebilir. Kemik iliği kültürü, özellikle antibiyotik başlanmış olgularda kan kültürlerine göre daha yüksek duyarlılık gösterebilir (6).

Epidemiyoloji

Bruselloz, dünya genelinde en sık görülen bakteriyel zoonozlardan biridir. Yıllık bildirilen olgu sayısı yaklaşık 500.000 olmakla birlikte gerçek insidansının daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Akdeniz havzası, Orta Doğu, Orta Asya, Güney Amerika ve Afrika'nın bazı bölgeleri hastalık için endemiktir. Türkiye, bruselloz açısından orta-yüksek endemisite bölgesindedir. Özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu ve İç Anadolu'nun kırsal kesimleri yüksek riskli bölgelerdir (7).

Risk Grupları ve Bulaş Yolları

Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi, küçükbaş hayvancılıkla uğraşanlar, mezbahane çalışanları, veterinerler ve laboratuvar personeli hastalık için riskli gruplardır. Gastrointestinal yol (pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri, özellikle taze peynir), direkt temas (deri bütünlüğünün bozulduğu alanlardan enfekte hayvan dokuları ile temas), inhalasyon yoluyla (laboratuvar maruziyeti veya mezbahane ortamı) ve nadiren kan transfüzyonu, organ transplantasyonu, vertikal geçiş ve cinsel yolla bulaştır (çok nadir). Brucella düşük enfektif doz ve aerosol yoluyla bulaşabilme özelliği nedeniyle potansiyel biyoterör ajanları arasındadır (8).

İmmünopatogenez

Brusellozun klinik seyri belirleyen temel faktör konağın hücrel immün yanıtıdır. Enfeksiyonun kontrolünde Th1 tipi hücrel immünite kritik rol oynar. Brucella'nın makrofaj tarafından fagositozu sonrası IL-12 üretimi artar, doğal öldürücü hücreler ve T lenfositlerden IFN- γ salınır ve makrofaj aktivasyonu güçlenir. IFN- γ , bakterinin hücre içi çoğalmasını baskılar. Persistan enfeksiyonlarda makrofaj, T lenfosit ve dev hücre infiltrasyonu ile granülatöz inflamasyon gelişebilir (9). Kronik brusellozda, IFN- γ yanıtında yetersizlik, TNF- α dengesizliği ve persistan bakteriyel odaklar bildirilmiştir. Tedavi sonrasında relaps gelişimi genellikle yetersiz tedavi süresi, fokal komplikasyon varlığı ve konağın immünsüpresyonu ile ilişkilidir. Relaps genellikle tedavi kesildikten sonraki ilk 6 ay içinde görülür (10).

Laboratuvar İzolasyonu ve Tanısal Yöntemler

Tanı ve Tanısal Yaklaşım

Tanı yaklaşımı; klinik bulgular, epidemiyolojik risk faktörleri, serolojik testler, kültür ve gerektiğinde moleküler yöntemlerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir.

- **Klinik Şüph:** Tanısal sürecin en kritik basamağı klinik şüphe dir. Dalgalı ateş + gece terlemesi, endemik bölgede yaşama veya seyahat öyküsü, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünü tüketimi, hayvancılıkla uğraşma, kültür-negatif endokardit, subakut spondilodiskit ve nedeni bilinmeyen ateştir (11).
- **Rutin Laboratuvar Bulguları:** Spesifik değil ancak destekleyicidir. Normositer normokrom anemi, lökopeni veya lökositoz (değişken), trombositopeni (hafif), CRP ve ESR orta düzey artış ve hafif transaminaz yüksekliğidir. Ferritin genellikle aşırı yüksek değerlidir.
- **Mikrobiyolojik Tanı:** Kan Kültürü altın standarttır ancak duyarlılık sınırlıdır. Akut brusellozda duyarlılık daha yüksektir, kronik olgularda düşüktür. Kültür negatif olması brusellozu dışlamaz. Kemik

iliği kültürü en yüksek duyarlılığa sahiptir (%80–90). Özellikle uzun süreli hastalık, antibiyotik başlanmış olgular ve negatif kan kültür varlığında düşünülmelidir (12).

- **Serolojik Tanı:** Bruselloz tanısında en sık kullanılan yöntemdir. Rose Bengal Testi tarama testidir, hızlı sonuçlanır, duyarlılığı yüksektir ve spesifitesi sınırlıdır. Pozitif sonuç doğrulama gerektirir. Standart Tüp Aglutinasyon Testi (STA, Wright) en yaygın kullanılan testtir. Tanısal eşik genellikle endemik bölgede $\geq 1/160$ 'tır, non-endemik bölgede ise $\geq 1/320$ 'dir. Erken dönemde düşük titre, prozone fenomeni (yüksek antikor varlığında yalancı negatiflik) ve önceki enfeksiyona bağlı düşük titre kalıcılığı bilinen serolojik tuzaklardır. Coombs anti-Brucella testi kronik ve relaps olgularda daha duyarlıdır. Bloke edici antikorları saptar. ELISA testi ile IgM ve IgG ayrımı sağlar. IgM akut enfeksiyonu, IgG ise persistan veya kronik enfeksiyonu gösterir. Ancak IgM uzun süre pozitif kalabilir. Serolojide tek titre tanı koydurucu değildir, klinik uyum şarttır, 2–3 hafta arayla dört kat titre artışı tanısaldır. Yüksek titre tek başına aktif enfeksiyon anlamına gelmez. Yalnızca pozitif titre ile tedavi başlamak, klinik olmadan serolojik takip yapmak ve tedavi başarısını titre düşüşüne göre değerlendirmek serolojiğe dayalı tedavi kararında yapılan hatalardır. Serolojik titreler tedavi yanıtını izlemek için güvenilir değildir (13).
- **Moleküler yöntemlerde** PCR hızlı sonuç verir, düşük bakteremide faydalıdır ancak standardizasyon problemi mevcuttur. Nörobrusellozda BOS PCR yardımcı olabilir, ancak negatif olması tanıyı dışlamaz. Moleküler yöntemlerden Real-time PCR, MLVA ve Whole genome sequencing kullanılır. Epidemiyolojik izlem ve relaps–reinfection ayırımında kullanılabilir (12, 13).

Ayırıcı Tanıda: Tüberküloz, endokarditte HACEK, lenfoma, otoimmün hastalıklar ve spondilodiskitte piyojenik enfeksiyonlar düşünülmelidir.

Relaps mı yoksa reinfeksiyon mu?

Relaps ta aynı suş, tedavi sonrası 6 ay içinde tekrarlar, serolojik titre düşüşü sonrası yeniden yükselme gözlenir. Reinfeksiyonda ise yeni maruziyet ve genetik farklılık (moleküler tiplenme ile) söz konusudur. Klinikte ayrımları zor olabilir.

Tablo 1. Brucella izolasyonu ve tanı yöntemleri

Yöntem	Örnek	Duyarlılık	Avantaj	Dezavantaj
Kan kültürü (manuel)	Kan	%40–70	Spesifik	Uzun inkübasyon

Yöntem	Örnek	Duyarlılık	Avantaj	Dezavantaj
Otomatize kan kültürü	Kan	%60–80	Daha hızlı	Düşük bakteremide negatif
Kemik iliği kültürü	Kemik iliği	%80–90	En yüksek duyarlılık	İnvaziv
Doku kültürü	Biyopsi	Değişken	Fokal olguda yararlı	İnvaziv
PCR	Kan/CSF	Yüksek	Hızlı	Standardizasyon sorunu

Klinik Varyantlar

Brusellozun klinik seyri son derece değişkendir ve enfeksiyon süresi, bakteriyel yük, konak immün yanıtı ve fokal tutulum varlığına göre değişiklik gösterir. Hastalık akut (semptom süresi <2 ay), subakut (2–12 ay) ve kronik (>12 ay) olarak sınıflandırılır. Ancak süre temelli sınıflamadan ziyade fokal komplikasyon varlığı klinik karar açısından daha belirleyicidir. Brusellozun en sık fokal komplikasyonu osteoartiküler tutulumdur. Endemik bölgelerde spondilodiskitin önemli nedenlerinden biridir (14).

- **Akut brusellozda:** Dalgalı (ondülan) ateş, gece terlemesi, halsizlik, artralji ve miyalji, baş ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı görülür. Fizik muayene bulguları: hepatomegali (%20–30), splenomegali (%15–30), lenfadenopati (daha nadir) ve sakroiliak hassasiyet gözlenir. Laboratuvarında; hafif normositer anemi, lökopeni veya trombositopeni görülebilir (14).
- **Spondilodiskit:** En sık lomber vertebralar etkilenir, ardından torakal bölge gelir. Persistan bel ağrısı, hareket kısıtlılığı ve ateş (her zaman belirgin olmayabilir). MRI tanıda en duyarlı yöntemdir. Ayırıcı tanıda; tüberküloz spondiliti, piyojenik spondilodiskit ve malignite dışlanmalıdır (15).
- **Sakroileit:** Genç erişkinlerde sık görülür, tek taraflı sakroiliak ağrı ve yürüme güçlüğü saptanır. MRI, erken dönemde tanıda değerlidir.
- **Periferik artrit:** Genellikle tek eklem (diz, kalça veya ayak bileği) tutulur. Septik artrit ayırıcı tanısı yapılmalıdır (16).
- **Nörobruselloz:** Brusellozun ciddi fakat nadir (%5'ten az) komplikasyonlarından biridir (17). Subakut menenjit, kronik

meningoensefalit, myelit, radikülönöropati, kraniyal sinir tutulumu ve psikiyatrik bulgular görülebilir. Semptomlar haftalar–aylar içinde gelişebilir (18). BOS bulguları; lenfositik pleositoz, protein artışı ve glukoz düşüklüğüdür. PCR ve kültür düşük duyarlılığa sahiptir; seroloji destekleyicidir. Tedavi süresi genellikle 3–6 ay veya daha uzundur (19).

- **Kardiyak tutulum:** Brusellozun en ölümcül komplikasyonu endokardittir. Olguların $\leq 2\%$’inde görülmesine rağmen, mortalite yüksektir (20). Risk faktörleri; önceden var olan kapak hastalığı, prostetik kapak varlığı ve erkek cinsiyettir. Aort kapağı en sık tutulan kapaktır. Tedavisinde uzun süreli kombine antibiyotik ve çoğunlukla kapak replasmanı yapılır (21).
- **Gebelikte Bruselloz:** Spontan abortus, erken doğum ve intrauterin fetal kayıp riskini artırabilir. Gebelikte tedavi rejimi farklılık gösterir (rifampisin bazlı rejimler tercih edilir) (22).
- **Hepatik ve splenik tutulum:** Hafif transaminaz yüksekliği sık görülür. Nadiren hepatik granülom ve hepatosplenik abse gelişebilir. Karaciğer biyopsisinde non-kazeifiye granülom görülebilir.
- **Hematolojik bulgular:** Anemi, lökopeni, trombositopeni veya pancitopeni (nadir) gelişebilir. Kemik iliği supresyonu ve hipersplenizm rol oynayabilir.
- **Genitoüriner tutulum:** Erkeklerde epididimo-orşit sık görülen fokal komplikasyondur. Belirtileri testiküler ağrı, skrotal şişlik ve ateştir. Ayırıcı tanıda tüberküloz ve piyojenik epididimit düşünülmelidir. Kadınlarda nadir olarak pelvik inflamatuvar hastalık ve infertilite bildirilmiş (23).
- **Kronik Bruselloz:** Semptomların 12 aydan uzun sürdüğü olgular kronik olarak sınıflandırılır. Bulguları persistan yorgunluk, artralji, hafif ateş ve depresif belirtiler gözlenebilir. Ayırıcı tanıda romatolojik ve psikiyatrik hastalıklar düşünülmelidir.
- **Relaps:** Genellikle yetersiz tedavi süresi, fokal komplikasyon ve uyum sorunu ile ilişkilidir. Relaps oranı %5–15 arasındadır (24).

Atipik Klinik Varyantlar

Bruselloz klasik sistemik tablo dışında nadir, fakat klinik olarak önemli bazı varyantlarla da seyredebilir. Bu hastalarda tanısız gecikmeye neden olurlar. Bruselloz, nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalarda mutlaka dışlanmalıdır. Nöropsikiyatrik belirtiler depresyon, anksiyete, konsantrasyon güçlüğü ve davranış değişiklikleri ile prezente olabilir (25). Nörobruselloz olmaksızın da nöropsikiyatrik semptomlar görülebilir (18). Dermatolojik bulgular nadirdir, ancak eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler döküntü ve vaskülitik lezyonlar bildirilmiştir. Bu bulgular genellikle immün kompleks mekanizmaları ile ilişkilidir. Pulmoner tutulum nadir olmakla birlikte interstisyel infiltrasyon, plevral efüzyon ve nodüler lezyonlar bildirilmiştir (26). Ayırıcı tanıda tüberküloz ve fungal enfeksiyonlar düşünülmelidir. HIV enfeksiyonu ile birlikte bruselloz nadirdir, ancak daha yüksek bakteriyel yük, daha uzun bakteremi süresi ve relaps eğilimi bildirilmiştir. CD4 düzeyi düşük hastalarda fokal komplikasyon riski artabilir. Solid organ transplantasyonu alıcılarında bruselloz nadirdir ancak daha ağır seyredebilir. Atipik klinik seyir, uzamış bakteremi ve lokal komplikasyon eğilimi vardır. Tedavi süresi genellikle daha uzundur ve ilaç-ilaç etkileşimlerine (özellikle rifampisin–kalsinörin inhibitörleri) dikkat edilmelidir (27). Hematolojik malignite ve kemik iliği baskılanması sonucu kemik iliği supresyonuna yol açabilir ve bazen akut lösemi ile karışabilir. Pansitopeni ile başvuran hastalarda kemik iliği aspirasyonu tanı koydurucu olabilir. Kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde transaminaz artışı daha belirgin olabilir ve hepatik dekompanseman riski artabilir (28). Rifampisin hepatotoksisite açısından dikkatle izlenmelidir. Yaşlı hastalarda ateş silik olabilir, konfüzyon ile başvurabilirler. Komorbiditeler nedeniyle komplikasyon riski artar. Endokrin ve metabolik bulgular olarak nadiren adrenal tutulum, hipotiroidi benzeri tablo ve diyabet regülasyon bozukluğu bildirilmiştir. Kronik yorgunluk ve post-bruselloz sendromu tedavi sonrası bazı hastalarda persistan yorgunluk, kas ağrısı ve hafif bilişsel sorunlar gözlenebilir (29).

Tedavi Yönetimi

Brucella hücre içi yerleşim gösterdiği için bakterisidal aktiviteye sahip ve hücre içine iyi penetre olan ilaçların kombinasyonu tercih edilir. Bruselloz tedavisinin temel prensipleri şunlardır (30):

- Kombine antibiyotik kullanımı (monoterapi relaps riskini artırır)
- Yeterli süre (en az 6 hafta; komplike formlarda daha uzun)
- Hücre içi penetrasyonu yüksek ajan seçimi
- Fokal komplikasyon varlığında tedavi süresinin uzatılması

Komplike Olmayan Akut Bruselloz Tedavisi

Birinci basamak rejim (güncel standart tedavi) Doksisisiklin 100 mg 2×1 (6 hafta) + Rifampisin 600–900 mg/gün (6 hafta)dir. Bu rejim en yaygın kullanılan ve iyi tolere edilen kombinasyondur. Avantajları oral kullanılır, tedavi uyumu kolaydır, kabul edilebilir relaps oranı (~%5–10) düşüktür. Dezavantajları ise rifampisin diğer ilaçlarla etkileşir ve hepatotoksisite riski mevcuttur. Alternatif rejim; Doksisisiklin (6 hafta) + Streptomisin 1 g/gün IM (2–3 hafta)dir. Bu kombinasyon bazı çalışmalarda daha düşük relaps oranı göstermiş, ancak parenteral uygulama gerektirir ve ototoksisite riski vardır (31).

Relaps geliştiğinde daha uzun süreli kombinasyon, üçlü tedavi ve fokal odak araştırması önerilir. Antibiyotik direnci nadirdir. Direnç şüphesinde kültür ve duyarlılık önerilir.

Osteoartiküler Brusellozda önerilen standart tedavi Doksisisiklin (≥12 hafta) + Rifampisin (≥12 hafta)dir. Ağır olgularda üçüncü ajan (örn. aminoglikozid ilk 2–3 hafta) eklenebilir. MRI ile takip klinik iyileşme ile korele edilmelidir (32).

Nörobruselloz tedavi süresi genellikle 3–6 aydır. Önerilen kombinasyon Doksisisiklin + Rifampisin +/- Seftriakson (2 g 2×1 IV, özellikle erken dönemde)dir. Seftriakson BOS penetrasyonu nedeniyle sıklıkla ilk 4–6 hafta eklenir. Tedavi süresi klinik ve BOS parametrelerine göre belirlenir (33).

Endokardit en ciddi formudur. Tedavide Doksisisiklin + Rifampisin + Aminoglikozid en az 3 ay (genellikle 6 aya kadar) verilmelidir. Çoğu olguda kapak replasmanı gerekir. Medikal tedavi tek başına genellikle yetersizdir (34).

Gebelikte Doksisisiklin kontrendikedir. Önerilen tedavi Rifampisin (6 hafta)dir. Alternatif olarak TMP-SMX (trimetoprim-sulfametoksazol) ikinci trimesterde kullanılabilir. Abortus riski nedeniyle erken tedavi önemlidir.

Tedavi takibi

İlaç-ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkisi takibi: Rifampisin CYP450 indükleyicisidir. Transplant hastalarında takrolimus düzeyini düşürür, oral kontraseptif etkinliğini azaltır. Doksisisiklin fotosensitivite yapar, gebelikte kontrendikedir. Aminoglikozidler nefrotoksisite ve ototoksisite yapabilir (35).

Bruselloz Cerrahi Endikasyonları: Endokardit, vertebral instabilite, büyük paravertebral abse ve medikal tedaviye yanıt vermeyen fokal enfeksiyondur.

Tedavi Süresi: Komplike olmayan vakalarda: 6 hafta, Osteoartiküler tutulumda: ≥12 hafta, Nörobrusellozda ≥3 ay ve Endokarditte: ≥3–6 aydır (36).

Sonuç: Bruselloz, endemik bölgelerde hâlen klinik önemi yüksek bir zoonotik enfeksiyondur. Tanı klinik şüphe ile başlar; tedavi kombine ve yeterli süreli olmalıdır. Fokal komplikasyonların erken tanınması morbiditeyi azaltır.

Kaynaklar

1. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2325-36.
2. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12):775-86.
3. Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clin Croat.* 2009;48(1):41-6.
4. Moreno E. Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. *Front Microbiol.* 2014;5:213.
5. Suárez-Esquivel M, Chaves-Olarte E, Moreno E, Guzmán-Verri C. Brucella Genomics: Macro and Micro Evolution. *Int J Mol Sci.* 2020;20;21(20):7749.
6. Del Vecchio VG, Kapatral V, Redkar RJ, et al. The genome sequence of the facultative intracellular pathogen *Brucella melitensis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(1):443-8.
7. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(2):91-9.
8. Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucellosis: A re-emerging zoonosis. *Vet Microbiol.* 2010;140(3-4):392-8.
9. Qureshi KA, Parvez A, Fahmy NA, et al. Brucellosis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment-a comprehensive review. *Ann Med.* 2023;55(2):2295398.
10. Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, et al. Interactions of the Human Pathogenic *Brucella* Species with Their Hosts. *Annu Rev Microbiol.* 2011;65:523-41.
11. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36 Suppl 1:S12-7.
12. Al Dahouk S, Nöckler K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(7):833-45.
13. Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. *Clin Microbiol Rev.* 2019;13;33(1):e00073-19.
14. Ulu-Kilic A, Metan G, Alp E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2013;8(1):34-41.
15. Solera J, Martínez-Alfaro E, Espinosa A. Brucellar Spondylitis: Review of 35 Cases and Literature Survey. *Clin Infect Dis.* 1999;29(6):1440-9.
16. Tali ET, Koc AM, Oner AY. Spinal brucellosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2015;25(2):233-45.

17. McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis.* 1992;15(4):582-90.
18. Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. *Clin Infect Dis.* 2013;56(10):1407-12.
19. Ceran N, Turkoglu R, Erdem I, Inan A, Engin D, Tireli H, Goktas P. Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region. *Braz J Infect Dis.* 2011;15(1):52-9.
20. Reguera JM, Alarcón A, Miralles F. Brucella endocarditis: clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22(11):647-50.
21. Gatselis NK, et al. Unusual cardiovascular complications of brucellosis presenting in two men: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep.* 2011;5:22.
22. Bosilkovski M, Arapović J, Keramat F. Human brucellosis in pregnancy - an overview. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;2;20(4):415-422.
23. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 1995;21(2):283-9; quiz 290.
24. Pappas G. The changing Brucella ecology: novel reservoirs, new threats. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36 Suppl 1:S8-11.
25. Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, Al Shaalan M, Khan MY. Brucella Bacteraemia: Clinical and Laboratory Observations in 160 Patients. *J Infect.* 2000;40(1):59-63.
26. Pappas G, Papadimitriou P. Challenges in Brucella bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:841-847. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30 Suppl 1:S29-31.
27. Rabiei MM, Imanzade F, Hatami F, Hesami H, Irvani SSN, Alavi Darazam I. Brucellosis in transplant recipients: A systematic review. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(4):e13604.
28. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol.* 2007;25(3):188-202.
29. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2010;14(6):e469-78.
30. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, Sadeghipour P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;17;10(10):CD007179.

31. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2008;336(7646):701-4.
32. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med*. 2007;4(12):e317.
33. Roushan MRH, Baiani M, Asnafi N, et al. Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(5):1028-35.
34. Hashemi SH, Gachkar L, Keramat F, et al. Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2012;16(4):e247-51.
35. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025. (Brucellosis chapter).
36. Ayşe Wilke Topçu, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 5. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2025. (Bruselloz bölümü).



BÖLÜM 61

Pediatric Nurses' Psychological Resilience Strategies and Recommendations

Cumhur Demiralp¹ & Çiğdem Müge Haylı² & Dilek Demir Kösem³ & Mehmet Zeki Avcı⁴

Pediatric Nursing's Nature and Psychological Needs

Bütüncül bir bakış açısıyla, aile, toplum ve hastane ortamlarında çocuk bakımında iyileştirici, önleyici ve destekleyici sağlık uygulamaları vazgeçilmezdir. Hemşire, çocuğun büyüme ve gelişme potansiyelinin en üst düzeyine ulaşmasını sağlamak için bütüncül bir bakım sunmalıdır. Hemşireler tarafından çocuk sağlığının izlenmesi, boy uzaması, nöropsikomotor gelişim, aşılama, emzirme, beslenme durumu, ağız sağlığı, ruh sağlığı, kaza ve şiddetin önlenmesi, yaygın çocukluk çağı hastalıklarının erken teşhisi ve zamanında tedavisi ile diğer sağlık sorunları gibi çeşitli unsurları içerir. Ayrıca, bu profesyonelin daha iyi bir bakım planlaması için risk faktörlerini ve çocuk korumasını tespit etmesi gerekir. Bu süreçte, teknik başarının yanı sıra çocuk bakımında pratik başarıyı sağlamak için bireylerin öznelliğini de dikkate almak gereklidir (Dossey ve ark., 2019; Diogo, 2015; Piccoli ve ark., 2015).

Bu bağlamda, hastanede yatan okul çağındaki çocukların hemşirelik bakımına ilişkin algılarını açıklayan araştırma, bu bakımların nezaket, sevgi ve saygı ile gerçekleştirilmesinin önemine verdikleri önemi göstermiştir. Hemşirelerin, çocukların anlamaları ve kendilerini güvende hissetmeleri için işlemleri onlara açıklamaları gerektiğini vurgulamaktadır. Dahası, bakım ortamında rahat hissetmeleri için samimiyetin şart olduğunu düşünmektedirler. Bazen işlemlerin acıya yol açtığını ve bu durumun profesyonel tarafından daha fazla dikkat ve nezaket gerektirdiğini belirtmektedirler (Piccoli ve ark., 2015).

Pediatric nursing's insensitization and non-traumatic care strategies require a safe and effective environment, control of emotions and support, empathetic and safe relationship (Diogo,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hakkari Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Yüksekokulu, Çocuk Bakımı ve Gençlik Hizmetleri Bölümü, Hakkari, Türkiye, 0000-0001-7138-2964

² Doç. Dr., Hakkari Üniversitesi, Hakkari Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı, Hakkari, Türkiye, 0000-0001-7630-9619

³ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye, 0000-0001-9914-8299

⁴ Prof. Dr., Kıbrıs Aydın Üniversitesi, Kıbrıs Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanı, Girne, KKTC, 0000-0001-6614-9447

2015). Oyun ve şakalar, bu anlarda kaygı ve korkuyu en aza indirgeyebilecek kaynaklar olarak ortaya çıkar. Peditride pratik başarı elde etmek için hemşirelik profesyonellerinin komik ve oyunbaz olmaları gerekir; bu da yardım sırasında oyunlu aktivitelerin dahil edilmesi ihtiyacını ortaya koymaktadır (Santos ve ark., 2016). Ailenin varlığına ve aktif katılımına izin vermek, onlara tüm bakım sürecinde çocuğa duygusal destek ve güvenlik sağlama şansı vermek de hayati önem taşır. Bu bağlamda, ortaklık, çocuğun genel gelişimi ve bakımın kendisi için de esastır.

Pediatric bağlamında hemşirelik uygulamasında, duygular, hemşire müdahalesine ve bakımın kendisine anlam kazandırdığı, "teknik bakım"ın eksikliklerini tamamladığı, çocuk ve bakım gören aile arasındaki ilişkiyi yönlendirdiği ve bakım veren hemşireyi desteklediği için hayati önem taşır (Diogo, 2015). Şefkat kavramı, hemşirelik bakımında mevcut olan bir duyguyu ifade ettikleri için doğrudan "sevgi" terimiyle ilişkilidir. Pediatric hemşireleri, çocuğa ve aileye yönelik bakımı şefkatle beslemeye ve zenginleştirmeye, bunu pediatrik hastalarla olan her eylem ve/veya etkileşimde ifade etmeye ve duygularını yönetmelerine yardımcı olmaya duyarlıdırlar. Bu nedenle, şefkat tüm hemşirelik bakım ilişkilerinde mevcuttur ve şefkat armağanı, duygusal emeğin öznel boyutunun bir bileşeni olarak öne çıkar. Hemşire, çocuğu ve aileyi benzersiz varlıklar olarak anlamalı, duygularını ve hislerini yakalamalı ve onları tanımlamalı, tekilliklerini ve bütünlüklerini tanımalıdır; bakımda şefkatin terapötik amacına anlam yüklemelidir ki bu, peditride duygusal bakım için temeldir (Watson, 2012).

Psikolojik Dayanıklılık Tanımı ve Kuramsal Temelleri

Psikolojik sağlamlık kavramı; Latince "resiliens" kökünden türemiştir ve bir maddenin elastik olması ve aslına kolayca dönebilmesini ifade etmektedir (Greene, 2002). The Random House Sözlüğü'ne (1967) göre psikolojik sağlamlık "sıkıştırılıp ya da esnetildikten sonra orijinal formuna veya pozisyonuna dönebilme becerisi" olarak tanımlanmıştır. Webster Yeni Yirminci Yüzyıl İngilizce Sözlüğü'ne (1958) göre de psikolojik sağlamlık "sıkıştırıldıktan sonra eski haline gelmek/dönmek ve güç, enerji, cesaret kazanmak" anlamına gelmektedir. Bir başka tanımda, Fraser, Richman ve Galinsky (1999) psikolojik sağlamlığı "zor koşullar altında olumlu ve beklenmedik başarılar kazanma ve sıra dışı koşul ve durumlara uyum sağlama becerisi" olarak tanımlamaktadırlar. Kavramın anlamı ve tanımı konusunda tam bir uzlaşma olmasa da, aşağıdaki sunulan tanımlar kavramın tam olarak anlaşılmasına katkı sağlamak açısından önemli sayılmaktadır.

Öncelikle psikolojik sağlamlık terimi mevcut zorlukları aşan ve beklenenden daha iyi gelişim gösteren yüksek risk altındaki bireyleri tanımlamak için kullanılmaktadır.

İkinci temel psikolojik sağlamlık olgusu, stresli yaşam deneyimleri karşısında bireyin çabucak uyum gösterebilme yeteneğine işaret etmektedir. Bu tür çalışmalarda boşanma gibi temel bir stres faktörü odak noktası olarak ele alınmaktadır.

nc grup çalışmalar ise, psikolojik travmanın olası etkilerinden kurtulma ve iyileşme konusunda önemli rol oynayan ortak bireysel özellikleri ve farklılıkları irdeleyen çalışmalardır (Gizir, 2007).

Yukarıdaki tanımlamalarda da görüldüğü üzere, psikolojik sağlamlığın evrensel olarak kabul edilmiş ortak bir tanımı yoktur. Buna rağmen, tüm psikolojik sağlamlık tanımlarında ortak olarak görülen önemli bazı noktalar vardır. Bunlar, psikolojik sağlamlık olgusunun dinamik bir süreç olduğu; travma, zorlu yaşam olayları ya da belirgin bir risk altında başarılı bir baş etme (successful coping), sağlıklı uyum gösterme (positive adaptation) ya da yeterlik (competence) geliştirebilme süreçlerini içerdiğidir (Gizir, 2007; Masten ve Reed, 2002; Luthar, Cicchetti ve Becker, 2000).

Pediatric Hemşirelerin Psikolojik Dayanıklılığını Etkileyen Faktörler

Psikolojik sağlamlığın gelişmesinde pek çok koruyucu faktör olduğu gibi stresle karşılaşıldığında bu durumla mücadele etmesini zorlaştıran risk faktörleri de mevcuttur. Kişiler üzerinde olumsuz etki oluştıran “yüksek riskli” ortamların ya da şartların ve bunlara uyum göstermiş bireylerin açıklanması gerekmektedir. Risk, sıkıntı, zorluk gibi anlamlara gelmektedir. Olumsuz bir durumla karşılaşma ihtimalini artıran ya da var olan problemin sregelmesine neden olan etkiler ise risk faktörleri olarak açıklanabilir (Kirby ve Fraser, 1997).

Hemşireler, psikolojik dayanıklılığın gelişimi için ilk koşul olan birçok risk faktörüne sahiptir. Özellikle işle ilgili bilgi ve becerilerinin, stresle başa çıkma ve duygularını kullanma becerilerinin, meslektaş ve ekip desteklerinin yetersiz olması; geleceğe yönelik olumlu beklentilerinin olmaması ve işin gerektirdiği duygusal hazırlığa sahip olmamaları gibi nedenlerle hemşireler, doğrudan ya da dolaylı olarak birçok zor durumla, yani risk faktörü ile karşılaşmaktadır (am ve Büyükbayram, 2017; Mccann ve ark., 2013; Gillespie ve ark., 2009).

Larrabee ve ark.(2010)’nın 454 hemşirenin katılımı ile yaptıkları çalışmada da, hemşirelerin iş doyumunu, psikolojik güçlülüğü, strese dayanıklılıkları ile işte kalmayı niyet etmeleri arasında olumlu yönde anlamlı ilişki olduğu belirtilmektedir.

Pediatric hemşirelerin psikolojik dayanıklılığını etkileyen faktörler:

Bireysel faktörler: Erken doğum, olumsuz yaşam olayları, kronik hastalıklar.

Kuramsal ve çevresel faktörler: Ekonomik zorluklar ve yoksulluk, ocuk ihmali ve istismarı, savaş ve doğal afetler gibi toplumsal travmalar, toplumsal siddet ve ailevi felaketler, evsiz (Ağırkaya ve Erdem, 2023).

- Manevi değerleri geliştirebilmek için; hemşireler, kendilerinin ve başkalarının manevi değerlerinin farkında olmalı, başkalarının yaşam stillerine, bireysel ve toplumsal değerlerine saygı duymalıdır (Çam ve Büyükbayram, 2017; Zander ve ark., 2010).
- Baş etme becerilerini geliştirebilmek için; hemşireler egzersiz, yoga ve meditasyon yapma, müzik dinleme, okuma, fotoğrafçılık gibi uygulamalara zaman ayırmalıdır. Ayrıca bu programlar kurum içinde de düzenlenmeli ve hemşirelerin katılımı desteklenmelidir (Çam ve Büyükbayram, 2017; Zander ve ark., 2010).
- Sorun çözmeye becerilerini geliştirebilmek için; hemşirelerin sorunları gerçeği bir şekilde tanımlamaları, sorunun çözüme inanmaları ve çözüme yönelik kaynaklara ulaşma konusunda kendilerine güvenmeleri önemlidir (Çam ve Büyükbayram, 2017; Gillespie ve ark., 2009; Abel, 2005). Kurum içinde hemşirelerin sorunlarını, duygu ve düşüncelerini açık bir şekilde ifade edebilecekleri, benzer sorunları yaşayan bireylerin deneyimlerini paylaşabilecekleri, sorunlara yönelik ortak çözümler önerileri geliştirebilecekleri programlar düzenlenmelidir (Çam ve Büyükbayram, 2017).

Literatüre bakıldığında koruyucu faktörlerde psikolojik dayanıklılığı arttırıcı ile ilgili çeşitli gruplandırılmalar yapılmış, çoğunluğunda ise bireysel, ailesel, sosyal ve çevresel (aile dışındaki) faktörler olmak üzere 3 gruba toplandığı görülmüştür (Werner 1989; Garmezzy, 1987). Öz güven, aile desteği, olumlu-besleyen arkadaş ilişkisi, çevrede bir mentör varlığı gibi unsurlar koruyucu faktörlere örnek olarak gösterilebilir. Bireylerin de psikolojik sağlıklarını arttırabilmeleri için farkındalık sahibi olmaları da çok önemli bir unsurdur (Greene, 2014).

Sonuç ve Öneriler

Psikolojik dayanıklılığı yüksek olan pediatri hemşirelerin mesleğe, geleceğe ve yaşama dair olumlu tutumları; iş ve yaşama dair çıktıları olumlu anlamda etkilemektedir. Bu durum yaşanılan bireysel, mesleki ve sağlık sisteminden kaynaklanan birçoğ soruna rağmen; hemşirelerin bireylere, ailelere, topluma yönelik bakım hizmetlerini olumlu bir şekilde etkilemektedir. Pediatri hemşirelerde psikolojik dayanıklılığı etkileyen faktörleri açıklayan ve hemşirelerde psikolojik dayanıklılığı geliştirme stratejilerini ortaya koyan çalışmaların ve gerekli önlemlerin alınması sağlık bakım kalitelerine olumlu yönde etki edecektir.

Kaynakça

- Abel, M. H. (2002). Humor, stress, and coping strategies. *Humor: international Journal of Humor research*, 15(4).
- Ağırkaya, K., & Erdem, R. (2023). Psikolojik sağlamlık: Sağlık alışanları açısından bir değerlendirme. *Pamukkale Üniversitesi İşletme Araştırmaları Dergisi*, 10(2), 656-678.
- Amerikan Psikoloji Birliği (APA) tarafından belirtilen bireylerde psikolojik dayanıklılığı geliştirme stratejileri. 10 Ekim 2016, <http://www.apa.org/helpcenter/road-resilience.aspx>.
- Cameron, F., & Brownie, S. (2010). Enhancing resilience in registered aged care nurses. *Australasian journal on ageing*, 29(2), 66-71.
- Cusack, L., Smith, M., Hegney, D., Rees, C. S., Breen, L. J., Witt, R. R., Cheung, K. (2016). Exploring environmental factors in nursing workplaces that promote psychological resilience: Constructing a unified theoretical model. *Frontiers in psychology*, 7, 600.
- am, O., & Büyükbayram, A. (2017). Hemşirelerde psikolojik dayanıklılık ve etkileyen faktörler. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 8(2), 118-126.
- Diogo, P. M. J., Freitas, B. H. B. M. D., Costa, A. I. L. D., & Gaıva, M. A. M. (2021). Care in pediatric nursing from the perspective of emotions: from Nightingale to the present. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 74, e20200377.
- Dossey, B. M., Rosa, W. E., & Beck, D. M. (2019). Nursing and the sustainable development goals: From Nightingale to now. *AJN The American Journal of Nursing*, 119(5), 44-49.
- Fraser, M. W., Richman, J. M. ve Galinsky, M. J. (1999). Risk, protection and resilience: toward a conceptual framework for social work practice. *Social Work Research*, 23, 129-208.
- Garnezy, N. (1987). Stress, competence, and development: Continuities in the study of schizophrenic adults, children vulnerable to psychopathology and the search for stress-resistant children. *American Journal of Orthopsychiatry*, 57, 2, 159-174.
- Gillespie, B. M., Chaboyer, W., & Wallis, M. (2009). The influence of personal characteristics on the resilience of operating room nurses: A predictor study. *International Journal of Nursing Studies*, 46(7), 968-976.
- Gizir, C. (2007). Psikolojik sağlamlık, risk faktörleri ve koruyucu faktörler üzerine bir derleme alışması. *Turkish Psychological Counseling and Guidance Journal*, 3(28), 113-128.
- Greene, R. (2002). *Human behavior theory: A resilience orientation*. (Ed: R. Greene) *Resiliency: An integrated approach to practice, policy, and research*. Washington, DC: NASW Press.
- Greene, R. R. (2014). *Journal of Gerontological. Journal of Gerontological Social Work*, November 2013, 1–18.

- Hamdan-Mansour, A. M., Azzeghaiby, S. N., Alzoghaybi, I. N., Al Badawi, T. H., Nassar, O. S., & Shaheen, A. M. (2014). Correlates of resilience among university students. *Am J Nurs Res*, 2(4), 74-9.
- Kirby, L.D. ve Fraser, M. W. (1997). Risk and resilience in childhood. (Ed: M. Fraser) Risk and resilience in childhood. Washington, DC: NASW Press.
- Larrabee JH, Wu Y, Persily CA, Simoni PS, et al. Influence of stress resiliency on RN job satisfaction and intent to stay. *West J Nurs Res* 2010;32:81–102.
- Luthar, S., Cicchetti, D. ve Becker, B. (2000). The construct of resilience: A critical evaluation and guidelines for future work. *Child Development*, 71(3), 543-562.
- Masten, A. S. ve Reed, M. J. (2002). Resilience in development. (Ed: C. R. Snyder ve S. J. Lopez) *The handbook of positive psychology*. Oxford University Press.
- McCann, C. M., Beddoe, E., McCormick, K., Huggard, P., Kedge, S., Adamson, C., & Huggard, J. (2013). Resilience in the health professions: A review of recent literature. *International Journal of Wellbeing*, 3(1).
- McAllister, M., & Lowe, J. (Eds.). (2011). *The resilient nurse: Empowering your practice*. Springer Publishing Company.
- McAllister, M. (2013). Resilience: a personal attribute, social process and key professional resource for the enhancement of the nursing role. *Professioni infermieristiche*, 66(1), 55-62.
- Piccoli, T., Nunes, S. F. L., Tramontina, P. C., Oliveira, R. J. T., Santos, E. K. A., & Amante, L. N. (2015). Reflecting on some nursing theories based on Meleis' Evaluation Model. *Cogitare Enferm*, 20(2), 433-8.
- Santos, P. M. D., Silva, L. F. D., Depianti, J. R. B., Cursino, E. G., & Ribeiro, C. A. (2016). Nursing care through the perception of hospitalized children. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 69, 646-653.
- Watson, J. (2012). *Human caring science*. Jones & Bartlett Publishers.
- Webster's New Twentieth Century Dictionary of the English Language (2nd ed.). (1958). USA: Simon & Schuster.
- Werner, E. E. (1989). High-risk children in young adulthood: A longitudinal study from birth to 32 years. *American Journal of Orthopsychiatry*. 59, 72-81
- Zander, M., Hutton, A., & King, L. (2010). Coping and resilience factors in pediatric oncology nurses CE. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 27(2), 94-108.



BÖLÜM 62

Miyokard İnfarktüsü Sonrası İmmünomodülatör Tedaviler: Mekanistik Rasyonel, Klinik Kanıt ve Çalışma Tasarımında Metodolojik Yaklaşımlar

Yasemin Ekinci¹

Giriş

Zamanında reperfüzyon ve kılavuzlara dayalı medikal tedavideki önemli ilerlemelere rağmen, miyokard infarktüsü (MI) erken dönemde ciddi komplikasyonlar ve uzun dönemde olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkisini sürdürmektedir. MI sonrası hasarın ve ardından gelişen ventrikül yeniden şekillenmesinin önemli bir bileşeni, kardiyomiyosit nekrozu ve reperfüzyona bağlı doku stresi ile tetiklenen konak inflamatuvar yanıt tarafından belirlenir (Hausenloy ve Yellon, 2016). Bu yanıt yalnızca patojenik değildir; nekrotik dokunun uzaklaştırılması, hücresel enkazın temizlenmesi ve onarım programının başlatılması için fizyolojik olarak gereklidir. Bununla birlikte inflamasyonun aşırı uzaması veya uyumsuz biçimde sürmesi, ek miyokardiyal hasara yol açabilir, inflamatuvar rezolüsyonu bozabilir ve maladaptif yeniden şekillenmeyi destekleyebilir (Frangogiannis, 2012). Bu nedenle terapötik hedef, geniş spektrumlu immünsüpresyon değil; uygun zaman pencereleri içinde gerekli onarım yanıtlarını korurken, doku hasarını derinleştiren inflamatuvar yolakları seçici biçimde azaltan rasyonel immün modülasyondur.

Bu çerçevede son on yılda “rezidüel inflamatuvar risk” kavramının klinik olarak tanımlanması ve seçilmiş anti-inflamatuvar girişimlerin belirli popülasyonlarda kardiyovasküler olay oranlarını azaltabildiğini gösteren çalışmalar, MI sonrası immün modülasyon stratejilerine ilgiyi yeniden artırmıştır (Ridker ve diğerleri, 2017; Tardif ve diğerleri, 2019). Bununla birlikte klinik fayda, hedeflenen yolak, uygulama zamanı ve hasta fenotipi arasında her zaman tutarlı biçimde eşleşmemektedir; bazı yaklaşımlarda etkinlik sınırlı kalmış, bazı yaklaşımlarda ise güvenilirlik sinyalleri belirleyici olmuştur (Ridker ve diğerleri, 2019; Saxena, Russo ve Frangogiannis, 2016). Özellikle yoğun antitrombotik tedavi alan bir popülasyonda enfeksiyon riski, yara iyileşmesinin etkilenmesi ve ilaç-ilaç etkileşimleri gibi unsurlar nedeniyle etkinlik-güvenlilik dengesi

¹ Dr. Öğretim Görevlisi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, ORCID: 0009-0007-6957-5506

merkezi önem taşır (Saxena ve diğerleri, 2016). Bu zorluklar, mekanistik gerekçenin klinik kanıt ile bütünleştirilmesini ve çalışma tasarımının hedefe yönelik etki zamanı, hasta zenginleştirme stratejileri ve klinik olarak anlamlı sonlanım noktaları ile uyumlandırılmasını gerekli kılar.

Bu bölüm, MI bağlamında immün modülatör tedavileri mekanistik gerekçe, insan verisi ve klinik çalışma tasarımı perspektiflerinden yapılandırılmış biçimde değerlendirmektedir. Öncelikle MI sonrası inflamatuvar yanıtın temel biyolojik ilkeleri özetlenmekte; başarılı translasyonun metodolojik belirleyicileri olarak tedavi zamanlaması, sonlanım noktası seçimi ve inflamatuvar fenotiplere göre hasta zenginleştirme stratejileri tanımlanmaktadır. Ardından kolşisin gibi hücresele inflamatuvar süreçleri modüle eden yaklaşımlar ile interlökin-1 (IL-1) eksenine hedefli tedaviler ele alınmakta; interlökin-6 (IL-6) sinyalleme hem biyobelirteç eksenine hem de potansiyel terapötik düğüm olarak tartışmaya dâhil edilmektedir. Son bölümde CX3CL1-CX3CR1 eksenine, gelişen bir translasyonel hedef olarak incelenmekte; kesin klinik sonlanım değerlendirmesine geçilmeden önce hedef angajmanı ve farmakodinamik okuma ölçütleri/çıktıları için gerekli kanıt düzeyini vurgulanmaktadır. Bu çerçevede MI sonrası immün modülasyon alanında hangi yaklaşımların sağlam kanıtla desteklendiğini, hangi alanlarda belirsizliklerin sürdüğünü ve gelecekteki çalışmaların kabul edilebilir fayda-risk profili içinde karar verilebilir veri üretecek şekilde nasıl tasarlanması gerektiğini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

2. MI Sonrası İnflamatuvar Biyoloji

2.1. Steril İnflamasyonu tetikleyen faktörler

MI, kardiyomyosit nekrozu ve reperfüzyona bağlı doku stresi tarafından yönlendirilen steril bir inflamatuvar yanıtı başlatır. Nekrotik kardiyomyositler, hasar ile ilişkili moleküler paternler (DAMP'lar) ve alarminleri (ör. hücre içi nükleik asitler, mitokondriyal bileşenler, ısı şok proteinleri) salarak, doku yerleşik kardiyak makrofajlar, endotelial hücreler ve dolaşımdan gelen lökositler üzerindeki örüntü tanıma reseptörlerini aktive eder (Frangogiannis, 2014; Ong ve diğerleri, 2018). Reperfüzyon ise, oksidatif stres, kalsiyum düzensizliği, endotelial hasar ve mikrovasküler disfonksiyon aracılığıyla inflamatuvar sinyallemeyle daha da güçlendirir (Frangogiannis, 2014; Hausenloy ve Yellon, 2013). Bu olaylar endotelinin hızlı aktivasyonunu, damar geçirgenliğinin artmasını ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasını tetikler; böylece lökositlerin damar duvarına tutunması, sıkı adezyonu ve infarktli miyokarda transendotelial geçişini mümkün kılar. Sonuçta, ölü dokunun uzaklaştırılması için gerekli olan; ancak aşırı veya uzamış olduğunda miyokard hasarını genişletebilen iyi orkestra edilmiş bir hücre alımı programı oluşur.

Reperfüzyonu izleyen dakikalar ve saatler içinde, infarkt bölgesinde baskın infiltratif lökosit popülasyonu nötrofiller olur. Nötrofiller, steril miyokard hasarında maladaptif olabilen “konak savunması tipindeki” efektör fonksiyonlara

katkı verir. Degranülasyon yoluyla, ekstrasellüler matriksi parçalayan ve peri-infarkt bölgede doku bütünlüğünü zayıflatarak canlı kardiyomiyositlere zarar verebilen proteazlar ile sitotoksik mediatörler salınır (Daseke ve diğerleri, 2021; Saxena ve diğerleri, 2016). Reaktif oksijen türleri üretimi oksidatif doku stresini artırır; nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NET) ise intravasküler trombojeniteyi ve mikrovasküler tıkanmayı destekleyebilir (Ge ve diğerleri, 2015). Bu süreçler, no-reflow olgusu ve mikrovasküler obstrüksiyon ile mekanistik olarak ilişkili olup, epikardiyal arter açıklığı sağlansa dahi bölgesel hipoperfüzyonun sürmesine katkıda bulunur. Bu erken başlangıç fazı, aşırı nötrofil aracılı hasarın azaltılmasının fayda sağlayabileceği dar bir terapötik pencere oluşturur; ancak tam baskılama, sonraki temizleme ve rezolüsyon yollarını bozabilir.

Nötrofilleri takiben , monositler kemik iliği ve splenik rezervuarlardan mobilize olur ve ilk 24-72 saat içinde infarktli miyokarda infiltre olur (Arfvidsson ve diğerleri, 2017). Dokuda makrofajlara farklılaşarak inflamasyon ve onarımın koordinasyonunu sağlayan makrofaj havuzunu genişletirler. MI'nın erken döneminde makrofajlar çoğunlukla inflamatuvar bir program benimser; ek lökosit alımını ve matriks dönüşümünü destekleyen proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve proteolitik enzimler üretir (Arfvidsson ve diğerleri, 2017). Bu evrenin merkezi fonksiyonlarından biri efferositozdu: apoptotik nötrofillerin ve ölü hücrelerin fagositozla temizlenmesi rezolüsyon için ön koşuldur. Takip eden günlerde makrofaj programları onarıcı bir fenotipe kayar; anjiyogenezi, ekstrasellüler matriks depolanmasını ve infarkt yaranın stabilizasyonunu destekler (Peet, Ivetic, Bromage ve Shah, 2020). Bu zamansal plastisite klinik açıdan kritiktir: inflamatuvar makrofaj sinyallesini aşırı geniş veya çok erken baskılayan girişimler debris temizliğini engelleyebilir; buna karşılık onarıcı programa geçişin başarısız olması inflamasyonu uzatabilir ve advers yeniden şekillenmeyi kolaylaştırabilir.

Rezolüsyon, lökosit hücre alımının azalması, proinflamatuvar sitokin sinyallesinin baskılanması ve doku homeostazının yeniden tesis edilmesi ile tanımlanır. Etkin efferositoz, anti-inflamatuvar mediatör üretimini tetikler ve sekonder nekrozu sınırlandırarak persistan immün aktivasyonu azaltır. Eş zamanlı olarak kardiyak fibroblastlar ve miyofibroblastlar aktive olur ve skar oluşumunun yapısal temelini oluşturan ekstrasellüler matriks proteinlerini sentezler (Frangogiannis, 2014; Saxena ve diğerleri, 2016). Anjiyogenezi, iyileşen infarkt ve sınır bölgelerde doku perfüzyonunu desteklerken; matriks çapraz bağlanması ve yeniden düzenlenmesi skar maturasyonunu sağlar (Frangogiannis, 2014; Saxena ve diğerleri, 2016). Yetersiz rezolüsyon, sürekli sitokin üretimi, uzamış lökosit infiltrasyonu ve düzensiz fibroblast aktivitesi ile sonuçlanabilir; bu durum ventrikül dilatasyonu ve sistolik disfonksiyonu kolaylaştırır. Buna karşılık bu fazda aşırı agresif anti-inflamatuvar baskılama, onarıcı programları zayıflatabilir ve skar stabilitesini bozabilir. Bu nedenle rezolüsyon-onarım

ekseni, esansiyel yara iyileşmesi biyolojisini korurken maladaptif inflamasyonu azaltacak hedeflerin seçimi için bir çerçeve sunar.

Doğal bağışıklık sistemi akut post-MI döneme hâkim olsa da adaptif immün hücreler daha geç dönem inflamasyon ve yeniden şekillenme seyrini şekillendirir. T lenfositler infarkt ve sınır bölgelere infiltre olur; hücre-hücre etkileşimleri ve çözünür mediatörler üzerinden makrofaj aktivasyon durumlarını, fibroblast davranışını ve sitokin ağlarını etkiler (R. Y. K. Zhang, Cochran, Thomas ve Rye, 2023; Y. Zhang, Wen ve Liu, 2020). T hücresi alt grupları zıt etkiler gösterebilir: bazı programlar rezolüsyonu ve doku onarımını desteklerken, bazıları inflamatuvar sinyallemeği sürdürerek advers yeniden şekillenmeyi güçlendirebilir (Martín ve Sánchez-Madrid, 2025). Ayrıca adaptif immün aktivasyon, erken iyileşme fazının ötesine uzanabilir ve seçilmiş yüksek inflamatuvar risk fenotiplerinde daha uzun süreli immün modülasyon stratejileri için biyolojik bir temel oluşturur. Klinik çalışma tasarımı açısından, hedeflenen immün kompartımana uygun zaman penceresi ve sonlanım noktası seçimi kritik önemdedir: doğal bağışıklık fazını hedefleyen girişimler için erken biyolojik ve görüntüleme uç noktaları; yeniden şekillenme sinyallerini hedefleyen girişimler için ise daha uzun izlem gereklidir

2.2. Belli Sitokinlerin ve Eksenlerin Konumlandırılması

Post-MI inflamasyon, birbirine bağlı sitokin ağları ve kemokin aracılı hücre trafiklenme (göç ve doku içi retansiyon) mekanizmaları ile sürdürülür. IL-1 sinyallemeği, akut inflamatuvar kaskad içinde sıklıkla yukarı akımda konumlanır; endotelial aktivasyonu artırır, lökosit alımını kolaylaştırır ve doğal bağışıklık efektör fonksiyonlarının amplifikasyonunu destekler (Ong ve diğerleri, 2018; Prabhu ve Frangogiannis, 2016). IL-6 ise, infarkt bölgesinde aktive olan kardiyak makrofajlar, endotelial hücreler ve fibroblastlar tarafından üretilen; IL-1 ve TNF gibi yukarı akım sinyallerle indüklenen bir sitokindir. IL-6, gp130–JAK/STAT3 bağımlı yollar üzerinden lokal inflamatuvar yanıtı sistemik akut faz yanıtı ile bütünleştirir (Fontes, Rose ve Čiháková, 2015). Bu eksen, dolaşımdaki IL-6 düzeyi ve akut faz belirteçlerinin kinetiği aracılığıyla inflamatuvar aktivitenin büyüklüğü ve sürekliliğine ilişkin ölçülebilir bir farmakodinamik “okuma ölçütü” sunabilir. Dolayısıyla bu iki sitokin tamamlayıcı rollere sahiptir: IL-1 erken hasar fazında proksimal bir amplifikatör iken, IL-6 aşağı akımda risk sınıflaması ve farmakodinamik izlem açısından değer taşıyan bir entegratör olarak konumlanır.

CX3CL1–CX3CR1 eksenini ise esas olarak lökosit trafiklenmeği ve inflamasyon alanındaki hücreli retansiyona katkı sağlar (Umehara, Bloom, Okazaki, Domae ve Imai, 2001). Dolaşımdaki monositler ve seçilmiş lenfosit alt gruplarında CX3CR1 ekspresyonu, CX3CL1 ekspresyon eden endotel ve doku kompartımanları ile kemotaktik ve adeziv etkileşimleri destekler (Kerfoot ve diğerleri, 2003). Post-MI bağlamında bu eksen, infiltratif lökositlerin miktarı ve fenotipi üzerinden inflamatuvar yük ile onarıcı ilerleme arasındaki dengeyi

etkileyebilecek bir trafiklenme düğümü olarak değerlendirilmektedir (S. X. Loh ve diğeri, 2023).

Translasyonel açıdan, IL-1/IL-6 hedeflemesi ile CX3CL1–CX3CR1 modülasyonu beklenen okuma ölçütleri bakımından farklıdır. Sitokin blokajı görece hızlı sistemik biyobelirteç değişimleri oluşturabilirken, trafiklenme ekseninin modülasyonu dikkatle seçilmiş hücrel farmakodinamik uç noktalar ile zamanlaması doğru kurgulanmış doku veya görüntüleme korelatları gerektirebilir. Bu ayırım, yalnızca biyobelirteç sinyali üretmeyi değil, karar verilebilir kanıt oluşturmayı hedefleyen klinik çalışmaların tasarımında belirleyicidir.

3. Post-MI İmmün-Farmakolojide Terapötik Hedefleme İlkeleri

3.1. Zaman Penceresi: Akut İnfarkt Fazı ve Sekonder Korunma

MI sonrası immün modülasyon stratejileri, hasar, temizleme ve onarımın zamansal biyolojisi ile uyumlu olmalıdır (R. Y. K. Zhang ve diğeri, 2023). Reperfüzyonu izleyen ilk saatlerde uygulanan girişimler, nötrofil aracılı mikrovasküler disfonksiyon, erken sitokin amplifikasyonu ve reperfüzyonla ilişkili miyokard hasarı üzerinde etki göstermeye daha elverişlidir (Jiang, Hwa ve Xiang, 2024). Birinci günden itibaren baskın terapötik odak, monosit–makrofaj programlarının modülasyonu, persistan sitokin sinyallemesinin sınırlandırılması ve maladaptif ventrikül yeniden şekillenmenin önlenmesi yönüne kayar (Yap ve diğeri, 2023). Daha uzun dönemde (haftalar–aylar), “sekonder korunma” yaklaşımları, infarkt iyileşmesini doğrudan değiştirmekten çok, rezidüel inflamatuvar riski azaltarak tekrarlayan aterotrombotik olayları düşürmeyi hedefler (Frangogiannis, 2014). Bu farklı pencereler, biyolojik olarak rasyonel girişimlerin uygulama zamanı ve seçilen uç noktalara bağlı olarak klinik etkisinin büyüklüğünün ve görünürlüğünün değişebileceğini açıklar (Huang ve Frangogiannis, 2018).

3.2. Hasta Zenginleştirme Stratejileri (İnflamatuvar Risk Fenotipleri)

Mevcut kanıtlar, immün modülasyonun en belirgin net klinik faydayı, inflamatuvar aktivitesi yüksek hastalarda, biyobelirteç temelli veya fenotip temelli zenginleştirme ile seçilmiş popülasyonlarda, gösterme olasılığının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (Romeo ve diğeri, 2026). Zenginleştirme, biyobelirteçler (ör. hsCRP) veya artmış inflamatuvar sinyalle ilişkili klinik özellikler (ör. geniş infarkt yükü, mikrovasküler hasar, yüksek tromboinflamatuvar aktivite) ile operasyonelleştirilebilir. Bu yaklaşım, tedavi etkisindeki heterojenliği azaltarak istatistiksel gücü ve sonuçların yorumlana bilirliliğini artırır; ayrıca düşük riskli popülasyonlarda etki sinyalinin “seyrelmesi” nedeniyle ortaya çıkabilecek yanlış-negatif sonuç olasılığını azaltabilir.

3.3. Akut Dönemde Güvenlilik Dengesi ve Uygulanabilirlik

Anti-inflamatuar tedaviler enfeksiyon riski, nötropeni, hepatik ve gastrointestinal advers etkiler ve onarım süreçlerine olası müdahale gibi öngörülebilir güvenlilik sorunları getirebilir. Bu riskler, MI sonrası yoğun arka plan tedavileri (DAPT, seçilmiş olgularda antikoagülasyon, yüksek doz statin) ile birlikte değerlendirilmelidir (Byrne ve diğerleri, 2023). Uygulanabilirlik kısıtları; uygulama yolu, kritik klinik akışlarda erken tedavi zamanı, izlem gereksinimleri ve taburculuk sonrası tedaviye uyumu içerir. Klinik açıdan kabul edilebilir bir immün modülasyon stratejisi, yorumlanabilir bir etkinlik sinyalini kabul edilebilir ve izlenebilir bir güvenlilik profiliyle birlikte göstermelidir.

4. Klinik Sonlanım Sinyali Gösteren Yerleşik İmmün Modülasyon Stratejileri

4.1. Kolşisin: MI ile İlişkili Mekanizmalar ve Klinik Kanıt

Kolşisin, mikrotübül dinamiğini inhibe ederek inflammatuar yanıtın birden fazla bileşenini eşzamanlı biçimde etkileyen, yerleşik bir anti-inflamatuar ajandır (Ravelli ve diğerleri, 2004). Bu özellik, kolşisini tek bir sitokin yolunu doğrudan bloke eden ajanlardan ayırır; mikrotübül-bağımlı nötrofil kemotaksisi, adezyonu ve degranülasyonu gibi innate immün efektör süreçleri baskılayarak inflammatuar amplifikasyonu sınırlayan çoklu-etkili bir inflamasyon modülatörü olarak konumlandırılmalıdır (Paschke ve diğerleri, 2013; Perico ve diğerleri, 1996). Post-MI bağlamında biyolojik rasyonel, reperfüzyonu izleyen erken dönemde gelişen tromboinflammatuar aktivasyonun mikrovasküler disfonksiyon ve doku hasarı ile ilişkisi ile, akut olay sonrasında sürebilen rezidüel inflammatuar aktivitenin tekrarlayan aterotrombotik olay riskine katkı sağlayabileceği kavramına dayanır.

Klinik kanıtlar ise heterojendir. Yakın dönem MI sonrasında düşük doz kolşisinin değerlendirildiği COLCOT çalışması majör kardiyovasküler olaylardan oluşan kompozit sonlanımda azalma bildirmiştir (Tardif ve diğerleri, 2019); kronik koroner hastalık popülasyonunda LoDoCo2 çalışması da sekonder korunma bağlamında olay azaltıcı sinyal göstermiştir (Nidorf ve diğerleri, 2020). Bununla birlikte, post-MI popülasyonuna odaklanan bazı sistematik derleme ve meta-analizlerde kolşisin; mortalite, rekürren MI ve diğer advers kardiyovasküler sonlanımlar üzerinde belirgin bir fayda göstermemiştir (Naeem ve diğerleri, 2025). Bu tutarsızlık, tedavi başlama zamanlaması, popülasyon seçimi, takip süresi, arka plan antitrombotik tedavi ve tedaviye uyum gibi tasarımsal değişkenlerin klinik etki sinyalini belirgin biçimde etkileyebileceğini düşündürür.

Uygulanabilirlik açısından kolşisinin oral kullanımı ve düşük maliyeti avantaj sağlasa da tolerabilite ve ilaç etkileşimleri dikkatle yönetilmelidir. Gastrointestinal intolerans en sık sınırlayıcı advers etkidir ve tedaviye uyumu

azaltabilir; ayrıca CYP3A4 ve P-glikoprotein üzerinden klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle seçilmiş kombinasyonlarda toksisite riski artabilir. Bu bağlamda Naeem ve ark.'nın analizinde gastrointestinal advers olayların daha sık olduğunu desteklemektedir (Naeem ve diğerleri, 2025). Bu nedenle kolşisin, klinik pratiğe yansıtılırken hedeflenen zaman penceresi (erken inflamatuvar amplifikasyon vs. sekonder korunma) ve hasta risk profili ile uyumlu biçimde değerlendirilmelidir.

5. Sitokin-Hedefli Yaklaşımlar: IL-1 β İnhibisyonu-Mekanistik Gerekçe ve Klinik Kanıt

IL-1 eksenini (özellikle IL-1 β), akut steril inflamasyonda sıklıkla yukarı akımda konumlanır ve IL-6 dâhil olmak üzere aşağı akım sitokin kaskadlarını amplifiye eder. IL-1 β 'yı hedefleyen monoklonal antikör kanakinumab, CANTOS çalışmasında daha önce MI geçirmiş ve hsCRP düzeyi yüksek hastalarda değerlendirilmiş; lipit düzeylerini anlamlı biçimde değiştirmeksizin majör kardiyovasküler olaylarda azalma gösteren seçici anti-inflamatuvar tedavinin mümkün olabileceğine işaret etmiştir (Ridker ve diğerleri, 2017). Bu çalışma ayrıca, inflamatuvar biyobelirteç yanıtının (örn. ulaşılan hsCRP düzeyi) klinik fayda olasılığı daha yüksek alt grupları tanımlamada kullanılabileceğini ve biyobelirteç-temelli zenginleştirme ile yanıt izleme stratejilerine rasyonel bir zemin sağlayabileceğini göstermiştir.

IL-1 reseptör antagonisti anakinra, MI sonrası erken dönem klinik çalışmalarda sistemik inflamatuvar belirteçlerde tutarlı azalma ile ilişkilendirilmiştir (Abbate ve diğerleri, 2020). Bununla birlikte, klinik sonuçları üzerindeki etki daha heterojendir: bazı küçük/erken faz çalışmalarda kalp yetersizliği ve/veya yeniden şekillenme ile ilişkili uç noktalarda sinyal bildirmiştir; buna karşılık tekrarlayan iskemik olaylar üzerindeki etki çoğunlukla nötr kalmış ve çalışmalar arasında tutarlı bir fayda gösterilememiştir (Abbate ve diğerleri, 2010; Del Buono ve diğerleri, 2022). Translasyon açısından temel mesaj metodolojiktir: sitokin blokajı belirgin farmakodinamik etkiler üretebilir; ancak kesin klinik faydanın gösterilmesi doğru zamanlama, uygun sonuçlandırma noktası seçimi ve sonuçlandırma için yeterli örneklem gücü gerektirir.

Sitokin blokajı, MI immün-farmakolojisinde önemli bir paradoksu görünür kılabilir: inflamasyonun baskılanması biyobelirteçleri düşürebilir; ancak hedeflenen yolak ilgili zaman penceresinde belirleyici basamak değilse veya müdahale gerekli onarım programlarını zayıflatıyorsa klinik sonuçları iyileşmeyebilir. Ayrıca sistemik sitokin blokajı enfeksiyon duyarlılığını artırabilir (Ridker ve diğerleri, 2017). Bu nedenle sitokin-hedefli stratejiler; titiz risk sınıflaması, klinik olarak anlamlı sonuçlandırma noktaları ve önceden tanımlı durdurma/izlem çerçeveleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

6. MI'da IL-6'nın Rolü ve Terapötik Modülasyon

IL-6, inflamatuvar sinyalleme için aşağı akım entegratörlerinden biridir ve sistemik akut faz yanıtının oluşumuna katkı verir (Fontes ve diğerleri, 2015). IL-6 düzeylerinin zaman içindeki dinamikleri, infarkt-ilişkili inflamatuvar yükü ve sistemik aktivasyonu yansıtabilir; bu nedenle IL-6 ve hsCRP, rezidüel inflamatuvar riskin biyobelirteçleri olarak klinik araştırmalarda zenginleştirme ve farmakodinamik izlem stratejilerini destekleyebilir. IL-6 reseptör inhibisyonu (tosilizumab), akut koroner sendromlarda araştırılmıştır. NSTEMI'de randomize, çift kör bir faz-2 çalışmada tek doz tosilizumab, inflamatuvar yanıtı belirgin biçimde azaltmış ve özellikle PCI ile ilişkili troponin T salınımını düşürmüştür (Kleveland ve diğerleri, 2016). STEMI'de ASSAIL-MI çalışması, kardiyak MR ile değerlendirilen miyokardiyal salvaj indeksinde artış bildirmiş; böylece IL-6 yolak modülasyonunun reperfüzyon hasarı ile ilişkili mekanistik uç noktalar üzerinde etkili olabileceğine işaret etmiştir (Broch ve diğerleri, 2021). Bu veriler, IL-6 yolak modülasyonunun akut inflamasyon ve hasar-ilişkili sinyaller üzerinde etkili olabileceğini desteklerken, uzun dönem klinik sonuçları açısından net bir çıkarım yapmak için yeterli güce sahip değildir.

Erken faz çalışmalarda mekanizma ile uyumlu uç noktalar (miyokardiyal salvaj, miyokard hasarı biyobelirteçleri, inflamasyon kinetiği) önceliklendirilmelidir; bu sinyallerin doz seçimi ve sonlanım odaklı çalışmalara ilerleme kararını nasıl yöneteceği önceden tanımlanmalıdır. Güvenlilik izlemi, IL-6 reseptör blokajının bilinen sınıf etkileri (enfeksiyon duyarlılığı, hematolojik ve hepatik laboratuvar değişimleri) ile MI popülasyonundaki arka plan tedavilerin etkileşim potansiyeli dikkate alınarak yapılandırılmalıdır. Uygun olduğunda inflamatuvar biyobelirteçlerle zenginleştirme, çalışma verimliliğini ve yorumlanabilirliğini artırabilir.

7. Gelişen Translasyonel Hedefler: CX3CL1- CX3CR1 Eksen

CX3CR1, tanımlı monosit alt grupları ve seçilmiş lenfosit popülasyonları üzerinde ekspres edilir; bu reseptör, aktive vasküler endotel ve inflamatuvar doku mikro çevrelerinde indüklenen ve sunulan bir ligand olan CX3CL1'e (fraktalkin) yanıt olarak kemotaktik sinyalleşmeyi ve adeziv etkileşimleri aracılık eder (Umehara ve diğerleri, 2001). CX3CR1 antagonizminin translasyonel çekiciliği, sistemik inflamatuvar sinyalleşmeyi geniş ölçekte baskılamaktan ziyade immün infiltrasyonun mekânsal dağılımını ve fenotipik örüntüsünü modüle edebilme potansiyeline dayanır (Alan M. Fong ve diğerleri, 1998; Imai, 2004). Bu ayırım klinik açıdan önemlidir; çünkü etkili infarkt iyileşmesi, nekrotik materyalin temizlenmesi ve onarıcı programların koordineli biçimde yürütülmesini gerektirir. Dolayısıyla, zararlı lökosit lokalizasyonunu ve doku içindeki kalıcılığını azaltırken temel çözülme yollarını koruyan stratejiler, seçici olmayan anti-inflamatuvar yaklaşımlara kıyasla daha elverişli bir yarar-risk dengesi sunabilir.

Bu bağlamda ekibimizin yapmış olduğu FRACTAL çalışması, iyi tanımlanmış STEMI popülasyonunda CX3CR1 ile ilişkili hücresel fenotiplerin zamana bağlı olarak sistematik biçimde karakterize edilmesine ve mekanizma ile uyumlu farmakodinamik ölçütlerin değerlendirilmesine olanak sağlayan bir translasyonel çerçeve sunar (S. X. Loh ve diğerleri, 2023). FRACTAL'a ilişkin temel güvenilirlik/farmakoloji sinyalleri sponsor raporları ve kamuya açık duyurular düzeyinde, klinik ve mekanistik bulgular ise kongre bildirimleri formatında raporlanmıştır; bununla birlikte bulguların yöntemsel ayrıntıları, önceden tanımlı analiz planı ile tam uyumu ve klinik yorumlanabilirliği açısından hakemli tam metin yayınlar belirleyici olacaktır (Date ve diğerleri, 2009; Ekinci, Richardson ve Spyridopoulos, 2024; S. Loh ve diğerleri, 2024; Spyridopoulos ve diğerleri, 2025).

8. MI 'da İmmün Modülasyon Çalışmaları için Klinik Çalışma Tasarımı Değerlendirmeleri

Faz II çalışmalar, karar verilebilir veri üretimini hedeflemelidir: (i) hedef angajmanının gösterilmesi, (ii) mekanizma ile uyumlu biyolojik sinyalin saptanması ve (iii) kabul edilebilir güvenilirlik profilinin ortaya konması (Torres-Saavedra ve Winter, 2022). Örnekleme zaman noktaları, beklenen farmakoloji ve biyoloji ile uyumlu biçimde planlanmalıdır (nötrofil-dominant yanıt için saatler; monosit-makrofaj faz geçişi için günler; yeniden şekillenme için haftalar-aylar). (R. Y. K. Zhang ve diğerleri, 2023). Doz gerekçesi mümkün olduğunda maruziyet-yanıt ilişkisine dayanmalı; maksimal biyobelirteç baskılanmasının maksimal klinik fayda anlamına geleceği varsayılmamalıdır ("Exposure-Response Relationships-Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications", 2023).

Akut MI'da kardiyak MR, infarkt boyutu, miyokardiyal salvaj, mikrovasküler obstrüksiyon ve intramiyokardiyal hemoraji gibi hassas mekanistik uç noktalar sağlayabilir (Bulluck, Dharmakumar, Arai, Berry ve Hausenloy, 2018). Kardiyak MR, IL-6/IL-1 modülasyonu ve hücre trafiklenmesi gibi etkilerin lokal ve zamana duyarlı olabileceği erken faz çalışmalarda özellikle uygundur (Broch ve diğerleri, 2021; Huse ve diğerleri, 2022). Bununla birlikte, görüntüleme bulguları doğrulanmış klinik sonuçları ile ilişkilendirilmedikçe destekleyici kanıt olarak yorumlanmalıdır. Çalışma yorumlanabilirliği; reperfüzyon başarısı, iskemi süresi, infarkt lokalizasyonu ve çağdaş arka plan tedavilerindeki farklılıkların kontrolüne bağlıdır.. Sınıflandırma değişkenleri ve önceden belirlenmiş kovaryat ayarlamaları önyargıyı azaltır ve kesinliği artırır. Özellikle kalp yetersizliği uç noktaları ve rekürren iskemik olaylar için standart tanımlar ile bağımsız adjudikasyon prosedürleri gereklidir. İmmün modülasyon çalışmaları proaktif güvenilirlik yönetimi gerektirir. İzlem; enfeksiyon sürveyansını, mekanizmaya uygun laboratuvar güvenilirlik panellerini (örn. IL-6/IL-1 blokajında nötrofil sayımı ve hepatik enzimler) ve ciddi advers olaylar için önceden tanımlı

durdurma kurallarını içermelidir (Hróbjartsson ve diğerleri, 2025). MI sonrası erken dönemde uygulanan tedavilerde, standart akut bakımın geciktirilmemesi için advers reaksiyonların hızlı tanınması ve yönetimini destekleyen operasyonel akışlar yapılandırılmalıdır. Çoklu test, kayıp veri ve tedavi etkisindeki heterojenlik öngörülebilir zorluklardır. Önceden tanımlanmış hiyerarşik test yaklaşımları, çok sayıda uç nokta değerlendirildiğinde yanlış-pozitif yorum riskini azaltır. Özellikle görüntüleme uç noktalarında kayıp veri stratejileri önceliklerini belirlenmelidir (Wang, Piantadosi, Le-Rademacher ve Mandrekar, 2021).

Sonuç olarak MI'da immün modülasyon çalışmalarının başarısı, hedef angajmanını doğrulayan farmakodinamik okuma uçlarının, biyoloji ile uyumlu zaman pencerelerinin ve klinik olarak anlamlı sonuçlarının aynı protokol içinde tutarlı biçimde birleştirilmesine bağlıdır. Bu entegrasyon sağlanmadığında biyobelirteç düzeyindeki iyileşmeler, klinik faydaya dönüşmeyebilir; buna karşılık iyi tasarlanmış Faz II programları, kabul edilebilir güvenlilik içinde Faz III'e taşınabilir "karar verilebilir" kanıt üretir.

9. Uygulamaya Aktarım ve Klinik Pratiğe Entegrasyon

Uygulanabilir stratejiler, zaman kritik reperfüzyon akışlarına entegre olabilen ve rutin klinik altyapının ötesinde kompleks izlem gerektirmeyen yaklaşımlardır. Taburculuk sonrası devam edilebilen oral ajanlar (ör. kolşisin), sekonder korunma çerçevelerinde operasyonel avantaj sağlar (Tardif ve diğerleri, 2019; Nidorf, Eikelboom, Budgeon ve Thompson, 2013; Nidorf ve diğerleri, 2020) . Parenteral biyolojik ajanlar ise seçilmiş yüksek riskli alt gruplarda ve uzman merkezlerde daha uygun konumlanabilir (Ridker ve diğerleri, 2017). Hasta seçimi hedeflenen mekanizma ve terapötik pencere ile uyumlu olmalıdır: akut sitokin blokajı erken tanımlama ve hızlı uygulama altyapısı gerektirirken, sekonder korunmada immün modülasyon uzun dönem tolerabilite ve uyuma dayanır. Bu nedenle operasyonel planlar; net uygunluk algoritmalarını, gerektiğinde biyobelirteç örnekleme programlarını ve farmakovijilans ile uyumlu advers olay raporlama iş akışlarını içermelidir.

10. Sonuç ve Gelecek Yönelimler

İmmün modülatör tedaviler, MI sonrası olumsuz sonuçları azaltma potansiyeli taşıyan ve biyolojik temeli güçlü bir strateji alanıdır. Klinik başarı; hedef mekanizmanın doğru zaman penceresinde modüle edilmesine, inflamatuvar risk fenotiplerine göre uygun hasta seçimine ve hedef angajmanını destekleyen karar verilebilir uç noktaların kullanılmasına bağlıdır. Gelecek ilerleme, kabul edilebilir güvenlilik ve uygulanabilirliği korurken güncel kardiyoprotektif tedavilere tamamlayıcı nitelikte, mekanizma-odaklı ve yeterli güce sahip klinik çalışma tasarımlarının geliştirilmesiyle sağlanacaktır.

KAYNAKÇA

- Abbate, A., Kontos, M. C., Grizzard, J. D., Biondi-Zoccai, G. G. L., Van Tassell, B. W., Robati, R., ... Vetrovec, G. W. (2010). Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] pilot study). *American Journal of Cardiology*, 105(10), 1371–1377.e1. doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.059
- Abbate, A., Trankle, C. R., Buckley, L. F., Lipinski, M. J., Appleton, D., Kadariya, D., ... Van Tassell, B. W. (2020). Interleukin-1 blockade inhibits the acute inflammatory response in patients with ST-segment–elevation myocardial infarction. *Journal of the American Heart Association*, 9(5), e014941. doi:10.1161/JAHA.119.014941
- Fong, A. M., Robinson, L. A., Steeber, D. A., Tedder, T. F., Yoshie, O., Imai, T., & Patel, D. D. (1998). Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow. *Journal of Experimental Medicine*, 188(8), 1413–1419. doi:10.1084/jem.188.8.1413
- Arfvidsson, J., Ahlin, F., Vargas, K. G., Thaler, B., Wojta, J., & Huber, K. (2017). Monocyte subsets in myocardial infarction: A review. *International Journal of Cardiology*, 231, 47–53. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.182
- Broch, K., Anstensrud, A. K., Woxholt, S., Sharma, K., Tøllefsen, I. M., Bendz, B., ... Gullestad, L. (2021). Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(15), 1845–1855. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.049
- Bulluck, H., Dharmakumar, R., Arai, A. E., Berry, C., & Hausenloy, D. J. (2018). Cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction: Recent advances, controversies, and future directions. *Circulation*, 137(18), 1949–1964. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030693
- Byrne, R. A., Rossello, X., Coughlan, J. J., Barbato, E., Berry, C., Chieffo, A., ... ESC Scientific Document Group. (2023). 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 44(38), 3720–3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
- Daseke, M. J., Chalise, U., Becirovic-Agic, M., Salomon, J. D., Cook, L. M., Case, A. J., & Lindsey, M. L. (2021). Neutrophil signaling during myocardial infarction wound repair. *Cellular Signalling*, 77, 109816. doi:10.1016/j.cellsig.2020.109816

- Date, T., Yamashita, T., Sekiguchi, A., Iwasaki, Y. K., Aizawa, T., Yamane, T., ... Yoshimura, M. (2009). Infiltration of macrophages through the atrial endocardium of inflammation-induced rats—Contribution of fractalkine. *Circulation Journal*, 73(5), 932–937. doi:10.1253/circj.CJ-08-0856
- Del Buono, M. G., Damonte, J. I., Trankle, C. R., Kadariya, D., Carbone, S., Thomas, G., ... Abbate, A. (2022). Effect of interleukin-1 blockade with anakinra on leukocyte count in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Scientific Reports*, 12(1), 1254. doi:10.1038/s41598-022-05374-w
- Ekinci, Y., Richardson, G. D., & Spyridopoulos, I. (2024). A phase IIa clinical trial of KAND567, fractalkine receptor inhibitor, in patients with ST-elevation acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Advance online publication. doi:10.1124/jpet.472.935010
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), & Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). (2003, May). *Guidance for industry: Exposure-response relationships—Study design, data analysis, and regulatory applications*. Rockville, MD: Author.
- Fontes, J. A., Rose, N. R., & Čiháková, D. (2015). The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*, 74(1), 62–68. doi:10.1016/j.cyto.2014.12.024
- Frangogiannis, N. G. (2012). Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circulation Research*, 110(1), 159–173. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.243162
- Frangogiannis, N. G. (2014). The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nature Reviews Cardiology*, 11(5), 255–265. doi:10.1038/nrcardio.2014.28
- Ge, L., Zhou, X., Ji, W.-J., Lu, R.-Y., Zhang, Y., Zhang, Y.-D., ... Li, Y.-M. (2015). Neutrophil extracellular traps in ischemia-reperfusion injury-induced myocardial no-reflow: Therapeutic potential of DNase-based reperfusion strategy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 308(5), H500–H509. doi:10.1152/ajpheart.00381.2014
- Hausenloy, D. J., & Yellon, D. M. (2013). Myocardial ischemia-reperfusion injury: A neglected therapeutic target. *Journal of Clinical Investigation*, 123(1), 92–100. doi:10.1172/JCI62874
- Hausenloy, D. J., & Yellon, D. M. (2016). Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nature Reviews Cardiology*, 13(4), 193–209. doi:10.1038/nrcardio.2016.5

- Hróbjartsson, A., Boutron, I., Hopewell, S., Moher, D., Schulz, K. F., Collins, G. S., ... Chan, A.-W. (2025). SPIRIT 2025 explanation and elaboration: Updated guideline for protocols of randomised trials. *BMJ*, 389, e081660. doi:10.1136/bmj-2024-081660
- Huang, S., & Frangogiannis, N. G. (2018). Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: Failures, hopes and challenges. *British Journal of Pharmacology*, 175(9), 1377–1400. doi:10.1111/BPH.14155
- Huse, C., Anstensrud, A. K., Michelsen, A. E., Ueland, T., Broch, K., Woxholt, S., ... Dahl, T. B. (2022). Interleukin-6 inhibition in ST-elevation myocardial infarction: Immune cell profile in the randomised ASSAIL-MI trial. *eBioMedicine*, 80, 104013. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104013
- Imai, T. (2004). Fractalkine in vascular biology. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Advance online publication. doi:10.1161/01.ATV.0000095360.62479.1F
- Jiang, K., Hwa, J., & Xiang, Y. (2024). Novel strategies for targeting neutrophil against myocardial infarction. *Pharmacological Research*, 205, 107256. doi:10.1016/j.phrs.2024.107256
- Kerfoot, S. M., Lord, S. E., Bell, R. B., Gill, V., Robbins, S. M., & Kubes, P. (2003). Human fractalkine mediates leukocyte adhesion but not capture under physiological shear conditions; a mechanism for selective monocyte recruitment. *European Journal of Immunology*, 33(3), 729–739. doi:10.1002/eji.200323502
- Kleveland, O., Kunszt, G., Bratlie, M., Ueland, T., Broch, K., Holte, E., ... Gullestad, L. (2016). Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *European Heart Journal*, 37(30), 2406–2413. doi:10.1093/eurheartj/ehw171
- Loh, S., Ekinci, Y., Bennaceur, K., Ogundimu, E., Bigirimurame, T., Maier, R., ... Spyridopoulos, I. (2024). Inhibition of fractalkine signalling in patients with acute myocardial infarction—First results from the FRACTAL trial. *European Heart Journal*, 45(Suppl 1), ehae666.3895. doi:10.1093/eurheartj/ehae666.3895
- Loh, S. X., Ekinci, Y., Spray, L., Jeyalan, V., Olin, T., Richardson, G., ... Spyridopoulos, I. (2023). Fractalkine signalling (CX3CL1/CX3CR1 axis) as an emerging target in coronary artery disease. *Journal of Clinical Medicine*, 12(14), 4821. doi:10.3390/jcm12144821
- Martín, P., & Sánchez-Madrid, F. (2025). T cells in cardiac health and disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 135(2). doi:10.1172/JCI185218

- Mensah, G. A., Arnold, N., Prabhu, S. D., Ridker, P. M., & Welty, F. K. (t.y.). Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement. *Journal of the American College of Cardiology*. Advance online publication. doi:10.1016/j.jacc.2025.08.047
- Naeem, F., Tabassum, S., Burhan, M., Balbaa, E., Ibrahim, A., Ramadan, S., ... Sattar, Y. (2025). Efficacy and safety of colchicine post myocardial infarction: A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis of randomized clinical trials. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 81(9), 1257–1274. doi:10.1007/s00228-025-03869-9
- Nidorf, S. M., Eikelboom, J. W., Budgeon, C. A., & Thompson, P. L. (2013). Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(4), 404–410. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.027
- Nidorf, S. M., Fiolet, A. T. L., Mosterd, A., Eikelboom, J. W., Schut, A., Opstal, T. S. J., ... Thompson, P. L. (2020). Colchicine in patients with chronic coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1838–1847. doi:10.1056/NEJMoa2021372
- Ong, S. B., Hernández-Reséndiz, S., Crespo-Avilan, G. E., Mukhametshina, R. T., Kwek, X. Y., Cabrera-Fuentes, H. A., & Hausenloy, D. J. (2018). Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacology and Therapeutics*, 186, 73–87. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001
- Paschke, S., Weidner, A. F., Paust, T., Marti, O., Beil, M., & Ben-Chetrit, E. (2013). Technical advance: Inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. *Journal of Leukocyte Biology*, 94(5), 1091–1096. doi:10.1189/jlb.101251
- Peet, C., Ivetic, A., Bromage, D. I., & Shah, A. M. (2020). Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovascular Research*, 116(6), 1101–1112. doi:10.1093/cvr/cvz336
- Perico, N., Ostermann, D., Bontempo, M., Morigi, M., Amuchastegui, C. S., Zoja, C., ... Remuzzi, G. (1996). Colchicine interferes with L-selectin and leukocyte function-associated antigen-1 expression on human T lymphocytes and inhibits T cell activation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 7(4), 594. doi:10.1681/ASN.V74594
- Prabhu, S. D., & Frangogiannis, N. G. (2016). The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction. *Circulation Research*, 119(1), 91–112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303577
- Ravelli, R. B. G., Gigant, B., Curmi, P. A., Jourdain, I., Lachkar, S., Sobel, A., & Knossow, M. (2004). Insight into tubulin regulation from a complex with

- colchicine and a stathmin-like domain. *Nature*, 428(6979), 198–202. doi:10.1038/nature02393
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Pradhan, A., MacFadyen, J. G., Solomon, D. H., Zaharris, E., ... Glynn, R. J. (2019). Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *New England Journal of Medicine*, 380(8), 752–762. doi:10.1056/NEJMoa1809798
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., Chang, W. H., Ballantyne, C., ... Glynn, R. J. (2017). Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*, 377(12), 1119–1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914
- Romeo, F. J., Golino, M., Morello, M., Di Muro, F. M., Moroni, F., Del Buono, M. G., ... Abbate, A. (2026). Residual inflammatory risk and clinical outcomes after contemporary percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. Advance online publication. doi:10.1038/s41598-026-39691-1
- Saxena, A., Russo, I., & Frangogiannis, N. G. (2016). Inflammation as a therapeutic target in myocardial infarction: Learning from past failures to meet future challenges. *Translational Research*, 167(1), 152–166. doi:10.1016/j.trsl.2015.07.002
- Spyridopoulos, I., Loh, S., Ekinci, Y., Cookson, S., Bennaceur, K., Spray, L., ... FRACTAL Study Group. (2025). Inhibition of fractalkine signalling reduces intramyocardial haemorrhage and left ventricular thrombus in patients with acute myocardial infarction by modulating immunothrombosis (The FRACTAL trial). *European Heart Journal*, 46(Suppl 1), ehaf784.1773. doi:10.1093/eurheartj/ehaf784.1773
- Tardif, J.-C., Kouz, S., Waters, D. D., Bertrand, O. F., Diaz, R., Maggioni, A. P., ... Roubille, F. (2019). Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 381(26), 2497–2505. doi:10.1056/NEJMoa1912388
- Torres-Saavedra, P. A., & Winter, K. A. (2022). An overview of phase II clinical trial designs. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 112(1), 22–29. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.07.1700
- Umehara, H., Bloom, E. T., Okazaki, T., Domae, N., & Imai, T. (2001). Fractalkine and vascular injury. *Trends in Immunology*, 22(11), 602–607. doi:10.1016/S1471-4906(01)02051-8
- Wang, X., Piantadosi, S., Le-Rademacher, J., & Mandrekar, S. J. (2021). Statistical considerations for subgroup analyses. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(3), 375–380. doi:10.1016/j.jtho.2020.12.008



BÖLÜM 63

Sepsis ve Septik Şok: Güncel Tanımlar, Karmaşık Patofizyoloji, Acil Servis Skorlama Sistemleri ve Kanıta Dayalı Tedavi Yaklaşımları

Murat Tuğra Kösa¹ & Mustafa Önder Gönen²

Giriş ve Epidemiyoloji: Sepsis, enfeksiyona karşı konağın verdiği disregüle (kontrolsüz ve aşırı) yanıt sonucunda ortaya çıkan, yaşamı tehdit edici nitelikteki organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır ve modern tıbbın en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmaya devam etmektedir (Singer ve ark., 2016). Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease) çalışmasının verilerine göre, dünya çapında her yıl yaklaşık 48.9 milyon sepsis vakası görülmekte ve bu vakaların tahminen 11 milyonu ölümlü sonuçlanmaktadır. Bu istatistikler, küresel çaptaki tüm ölümlerin yaklaşık beşte birinin (%19.7) doğrudan sepsis kaynaklı olduğunu gözler önüne sermektedir (Rudd ve ark., 2020). Gelişmiş ülkelerde yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) sepsis ve septik şok kaynaklı mortalite oranlarında on yıllar içinde bir miktar azalma kaydedilmiş olsa da, septik şok tablosunda ölüm oranları hala %40'ların üzerinde seyretmektedir (Evans ve ark., 2021). Hastalığın akut dönemini atlatan hastalar ise "Sepsis Sonrası Sendrom" olarak adlandırılan uzun dönemli fiziksel, bilişsel ve psikolojik sekellerle mücadele etmek zorunda kalmakta ve bu durum sağlık sistemleri üzerinde devasa bir sosyoekonomik yük oluşturmaktadır (Prescott & Angus, 2018).

Sepsis Tanımlarının Tarihsel Evrimi: Tarihsel süreç boyunca sepsisin klinik olarak tanımlanması ve standardize edilmesi, klinisyenler ve araştırmacılar için büyük bir zorluk teşkil etmiştir. İlk modern uluslararası uzlaş, 1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji (ACCP) ve Kritik Bakım Tıbbı Derneği (SCCM) tarafından toplanan konferansta oluşturulmuştur. "Sepsis-1" olarak bilinen bu konsensüste sepsis, enfeksiyona ikincil olarak gelişen Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) olarak tanımlanmıştır. SIRS kriterleri; ateşin $>38.5^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması, kalp hızının dakikada 90 atımın üzerinde olması, solunum sayısının dakikada 20'nin üzerinde veya PaCO₂'nin <32 mmHg olması ve lökosit sayısının $>12.000/\text{mm}^3$, $<4.000/\text{mm}^3$ veya %10'dan fazla immatür form içermesi parametrelerinden en az ikisinin varlığına dayandırılmıştır. Bu tanımda organ yetmezliği eşlik eden durumlar "ağır sepsis" (severe sepsis), sıvı

¹ Uzm. Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Meram state Hospital, 0000-0001-8298-0126

² Uzm. Dr., SBÜ Gülhane EAH, 0000 0002 6059 4387

resüsitasyonuna dirençli hipotansiyon durumu ise "septik şok" olarak sınıflandırılmıştır (Bone ve ark., 1992).

2001 yılında toplanan ikinci konsensüs (Sepsis-2), SIRS kriterlerinin aşırı duyarlı ancak çok düşük özgüllüğe sahip olduğunu kabul etmesine rağmen, yerine konabilecek kanıta dayalı daha iyi bir alternatif bulunamadığı için SIRS temelini korumuş, sadece tanısal listeyi biyobelirteçler ve hemodinamik parametrelerle genişletmiştir (Levy ve ark., 2003).

Ancak, SIRS kriterlerinin enfeksiyöz olmayan inflamatuvar durumları (yanık, travma, pankreatit) sepsis tablosundan ayıramaması, tıp camiasında yeni bir tanımlama ihtiyacını doğurmuştur. 2016 yılında yayımlanan Sepsis-3 konsensüsü, hastalığın patofizyolojisindeki organ hasarı gerçeğini merkeze alarak radikal bir paradigma değişikliğine gitmiştir. Sepsis-3, sepsisi "enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtının yol açtığı, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu" olarak yeniden tanımlamış ve "ağır sepsis" terimini literatürden tamamen kaldırmıştır. Organ disfonksiyonu klinik olarak, Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (Sequential Organ Failure Assessment - SOFA) skorunda bazal değere göre ≥ 2 puanlık akut bir artış olarak nesnelleştirilmiştir. Septik şok ise, hücrel ve metabolik anormalliklerin mortaliteyi tek başına sepsise oranla anlamlı derecede (hastane mortalitesi %40'ın üzerine çıkacak şekilde) artırdığı alt grup olarak belirlenmiş; klinik tanı için yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncını (MAP) ≥ 65 mmHg tutmak için vazopresör ihtiyacı olması ve serum laktat düzeyinin >2 mmol/L olması şart koşulmuştur (Singer ve ark., 2016; Seymour ve ark., 2016).

Sepsisin Moleküler ve Hücrel Patofizyolojisi: Sepsisin fizyopatolojisi yalnızca aşırı bir inflamatuvar yanıtla sınırlı değildir; aynı zamanda endotelial bariyerin çökmesi, mikrodolaşım bozuklukları, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ve hücrel düzeyde mitokondriyal yetmezliği içeren çok boyutlu bir süreçtir (Srdic ve ark., 2024).

Hastalık süreci, bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS) gibi Patojenle İlişkili Moleküler Kalıpların (PAMP'ler) ve hasar gören dokulardan salınan Hasarla İlişkili Moleküler Kalıpların (DAMP'ler), konakçı makrofaj ve monositleri üzerindeki Toll-benzeri reseptörler (TLR) tarafından tanınmasıyla başlar. Bu tanıma, Nükleer Faktör-kappa B (NF- κ B) yolağını aktive ederek TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin sistemik dolaşıma büyük miktarda salınmasına ("sitokin fırtınası") yol açar (Srdic ve ark., 2024).

Bu sistemik inflamasyonun en büyük kurbanı vasküler endotelidir. Endotel hücrelerinin lümenal yüzeyini kaplayan ve damar geçirgenliğini kontrol eden koruyucu glikokaliks tabakası, dolaşımdaki pro-inflamatuvar sitokinler, matris metalloproteinazlar ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS) tarafından enzimatik olarak parçalanarak kan akımına dökülür (shedding). Glikokaliksin kaybı, vasküler geçirgenlikte (permeabilite) dramatik bir artışa neden olarak plazma

proteinlerinin ve sıvının interstisyel alana kaçışına yol açar; bu durum yaygın ödem ve dirençli hipovolemi ile sonuçlanır (Chelazzi ve ark., 2015). Ek olarak endotelial disfonksiyon, mikrodolaşım ağında kan akımının heterojen bir hal almasına, bazı kılcal damarların tamamen tıkanmasına, bazılarında ise aşırı genişlemeye (şant akımları) neden olur. Sonuç olarak mikrodolaşım disfonksiyonu dokulara oksijen sunumunu (DO₂) bozar (De Backer ve ark., 2014).

Bu aşamada mikrosirkülasyon düzeltilse dahi organ yetmezliği gelişimi devam edebilmektedir. Bunun temel nedeni "sitopatik hipoksi" ve mitokondriyal disfonksiyondur. Aşırı ROS üretimi ve hücre içi kalsiyum birikimi, mitokondriyal membran geçirgenliğinin bozulmasına neden olur. Hasarlı mitokondriler, oksidatif fosforilasyon zincirinde oksijeni kullanarak ATP üretilmez hale gelir. Normalde "mitofaji" süreciyle temizlenmesi gereken bu bozuk mitokondriler, hücre içinde birikerek toksik etki yaratır. Enerji krizine giren hücreler, yapısal olarak sağlam olsalar da fonksiyonlarını durdurarak bir tür "kış uykusuna" girerler. Bu durum sepsisteki organ disfonksiyonunun hücresel mekanizmasının temelini oluşturur (Hu ve ark., 2024).

Erken Tanıma ve Klinik Skorumla Sistemlerinin Karşılaştırılması:

Sepsiste erken tanı, morbidite ve mortaliteyi azaltmanın en kritik adımıdır. Sepsis-3 konsensüsü, SOFA skorunun yoğun bakım dışı ortamlarda kullanım zorluğunu göz önünde bulundurarak, acil servisler ve servislerde yatan hastalarda sepsis riskini öngörmek için Hızlı SOFA (qSOFA) kriterlerini tanımlamıştır. Bu kriterler; solunum hızının ≥ 22 /dk, sistolik kan basıncının ≤ 100 mmHg olması ve bilinç değişikliği (GKS < 15) parametrelerinden oluşur (Seymour ve ark., 2016).

Ancak klinik pratikte qSOFA'nın performansı yoğun tartışmalara neden olmuştur. Geniş çaplı retrospektif ve prospektif kohort çalışmaları, qSOFA skorunun hastane içi mortaliteyi öngörmeye oldukça yüksek özgüllüğe (spesifisite) sahip olduğunu, ancak enfeksiyon şüphesi olan hastalarda sepsisi erken aşamada yakalamada duyarlılığının (sensitivite) yetersiz kaldığını göstermiştir (Adegbite ve ark., 2021). Bu düşük duyarlılık, aslında sepsis riski taşıyan hastaların acil servis triyajında gözden kaçırılmasına (yanlış negatiflik) neden olabilmektedir (Devia-Jaramillo ve ark., 2025).

Bu bağlamda Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS) ve Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEWS), qSOFA ve SIRS'e kıyasla ön plana çıkmaktadır. NEWS skoru; solunum hızı, oksijen saturasyonu, oksijen desteği ihtiyacı, vücut sıcaklığı, sistolik kan basıncı, kalp hızı ve bilinç düzeyi gibi daha geniş yaşamsal belirtileri içerir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, NEWS ve güncellenmiş versiyonu NEWS2'nin, hem enfeksiyonlu hastaların saptanmasında yüksek duyarlılık sağladığı hem de acil servis başvurularında 28 günlük mortalite ile YBÜ'ye yatış riskini qSOFA ve SIRS'ten çok daha yüksek bir doğruluğa (Eğri Altında Kalan Alan - AUROC açısından) sahip olduğu defalarca kanıtlanmıştır (Wang ve ark.,

2024; Inada-Kim, 2022). Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2021 kılavuzları da mevcut kanıtlar ışığında, sepsis taraması için qSOFA'nın tek başına (SIRS, NEWS veya MEWS'e kıyasla) kullanılmasını açıkça önermemektedir (Evans ve ark., 2021).

Başlangıç Tedavisi: Enfeksiyon Kontrolü ve Hedefe Yönelik Resüsitasyon: Sepsis ve septik şok, akut koroner sendrom veya inme gibi tıbbi bir acil durumdur. Tedavinin ilk saatlerindeki agresif yaklaşımlar hasta sağkalımı üzerinde belirleyici etkiye sahiptir. İlk ve en önemli adımlardan biri, enfeksiyon odağının mekanik, cerrahi veya radyolojik olarak ortadan kaldırılması anlamına gelen "Kaynak Kontrolü" (Source Control) uygulamasıdır. Nekrotik dokuların debridmanı, abselerin drenajı veya enfekte olmuş intravasküler kateterlerin derhal çekilmesi gibi işlemlerin hastanın klinik durumuna elverdiği en kısa sürede (ideal olarak tanıdan sonraki ilk 6-12 saat içinde) gerçekleştirilmesi sağkalımı doğrudan artıran bir faktördür (De Waele, 2024).

Bununla eş zamanlı olarak, kan kültürlerinin alınmasını takiben geniş spektrumlu intravenöz antimikrobiyal tedavinin hızlıca başlanması gereklidir. SSC 2021 kılavuzlarına göre, eğer hastada belirgin bir septik şok tablosu varsa veya sepsisten kesin olarak şüpheleniliyorsa, antibiyotiklerin ilk 1 saat içinde uygulanması şarttır. Şokun olmadığı ancak olası sepsis şüphesi olan durumlarda ise, hekimin enfeksiyöz ile non-enfeksiyöz nedenleri ayırmak için hızlı bir değerlendirme yapması ve enfeksiyon ihtimali yüksekse yine ilk 3 saat içerisinde antibiyotiğe başlaması önerilir (Evans ve ark., 2021).

Hemodinamik stabilizasyonun sağlanması amacıyla, sepsis veya septik şok kaynaklı hipoperfüzyon varlığında, ilk 3 saat içinde en az 30 mL/kg dozunda intravenöz kristaloid sıvı uygulanması standart bir pratik olarak önerilmektedir. Ancak, aşırı sıvı yüklenmesinin getirdiği (pulmoner ödem ve doku ödemi gibi) zararların daha iyi anlaşılmasıyla, bu öneri güçlüden zayıf öneriye düşürülmüştür (Evans ve ark., 2021). Sıvı seçiminde ise, klorür içeriği yüksek olan normal salin (%0.9 NaCl) yerine laktatlı Ringer veya Plasmalyte gibi dengeli (balanced) kristaloidlerin kullanılması güçlü bir şekilde desteklenmektedir. SMART çalışması gibi büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler), dengeli solüsyonların kullanımının hiperkloremik asidozu önlediğini, akut böbrek hasarı riskini, renal replasman tedavisi ihtiyacını ve uzun dönem mortalite oranını normal saline kıyasla anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir (Semler ve ark., 2018).

Sıvı resüsitasyonunun yeterliliğini değerlendirmek, sadece kan basıncını yükseltmekten ziyade doku perfüzyonunu eski haline getirmeyi amaçlamalıdır. Geçmişte hedefe yönelik tedavilerde (EGDT) santral venöz basınç (CVP) gibi statik parametreler kullanılırken, günümüzde pasif bacak kaldırma testi veya atım hacmi varyasyonu gibi "dinamik" ölçüm parametrelerinin kullanılması önerilmektedir. Doku perfüzyonunu ölçmede serum laktat klirensi yaygın olarak

kullanılrsa da, ANDROMEDA-SHOCK çalışması, yatak başı çok daha kolay, non-invaziv ve masrafsız bir yöntem olan "kapiller dolun süresi" takibinin, periferik perfüzyonu değerlendirmede ve 28 günlük mortaliteyi azaltmada laktat klirensi takibi kadar etkili (hatta bazı alt gruplarda daha üstün) olduğunu ortaya koymuştur (Hernández ve ark., 2019). Sıvı resüsitasyonuna rağmen hedef kan basıncına (MAP \geq 65 mmHg) ulaşamıyorsa vakit kaybedilmeden vazopresörlere başlanmalıdır. İlk seçenek vazopresör ajanı noradrenalindir (norepinefrin). Geçmişteki algıların aksine, yeni kanıtlar, santral venöz kateter takılana kadar geçen değerli zamanı kaybetmemek adına vazopresör infüzyonunun, iyi kontrol edilen geniş lümenli periferik damar yollarından (özellikle antekübital fossadan) güvenle başlanabileceğini kanıtlamıştır (Delaney ve ark., 2020).

İleri Monitörizasyon ve Yatak Başı Ultrasonografi (POCUS) Acil servislerde ve YBÜ'lerde Yatak Başı Ultrasonografinin (Point-of-Care Ultrasound - POCUS) rutin kullanımı, sepsis hastalarının yönetiminde devrim niteliğinde bir adım olmuştur. POCUS; enfeksiyon odağını saptama (örneğin plevral efüzyon, konsolidasyon, kolelitiazis, üriner obstrüksiyon tespiti), kardiyak fonksiyonu değerlendirme (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) ve sıvı yanıtılığını izleme (inferior vena kava çapı ve solunumsal değişkenliği) amacıyla kullanılan invaziv olmayan, gerçek zamanlı mükemmel bir araçtır (Tullo ve ark., 2023).

Özellikle resüsitasyon aşamasında, agresif sıvı tedavisine devam edilip edilmeyeceğine (fluid tolerance) karar vermek zordur. POCUS eşliğinde yapılan resüsitasyon protokolleri (örneğin akciğer ultrasonunda beliren B çizgilerinin takibi veya sistemik venöz konjesyonu değerlendiren VExUS skoru), klinisyeni aşırı sıvı yüklemesinden korur. Dunay Silva ve arkadaşları (2026) tarafından yürütülen kapsamlı bir sistematik derlemede, POCUS kılavuzluğunda yapılan sepsis resüsitasyonunun, hastaya verilen toplam IV sıvı hacmini (yaklaşık 700 mL kadar) güvenli bir biçimde azalttığı, organ disfonksiyonunu hafiflettiği ve genel klinik sonuçları iyileştirdiği güçlü kanıtlarla gösterilmiştir (Dunay Silva ve ark., 2026).

Adjuvan Tedaviler: Metabolik Resüsitasyon ve Kortikosteroidler Son yıllarda sepsiste mikrovasküler ve hücresel düzeyde meydana gelen bozuklukları hedef alan "metabolik resüsitasyon" konsepti popülerlik kazanmıştır. Endotelial hasarı ve ROS üretimini azaltması beklenen antioksidan C vitamini (Askorbik Asit) ile mitokondriyal oksidatif fosforilasyon için ko-faktör olan Tiamin (B1 Vitamini), kortikosteroidlerle birlikte kullanılarak incelenmiştir. Marik ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan retrospektif, "öncesi ve sonrası" tasarımına sahip bir çalışmada; yüksek doz IV C Vitamini, hidrokortizon ve tiaminden oluşan üçlü tedavinin (HAT protokolü), septik şok hastalarında mortaliteyi çok çarpıcı bir biçimde (yaklaşık %40'lardan %8.5'e) düşürdüğü iddia edilmiş ve bu bulgu tıp dünyasında muazzam bir heyecan yaratmıştır (Marik ve ark., 2017).

Ancak, bu mucizevi sonuçları doğrulamak amacıyla ilerleyen yıllarda yüksek metodolojik kalitede, çok merkezli ve randomize kontrollü sayısız çalışma (RCT) yürütülmüştür. VITAMINS çalışması (Fujii ve ark., 2020), ACTS denemesi (Moskowitz ve ark., 2020) ve VICTAS çalışması (Sevransky ve ark., 2021) bunlardan en önemlileridir. Bu devasa çalışmaların hiçbirinde, HAT protokolünün veya tek başına yüksek doz C vitamininin 28 günlük mortaliteyi, hastanede yatış süresini, renal replasman ihtiyacını veya ventilatörsüz gün sayısını kontrol grubuna (plasebo veya tek başına steroide) kıyasla iyileştirmediği kesin olarak gösterilmiştir (Fujii ve ark., 2020; Moskowitz ve ark., 2020; Sevransky ve ark., 2021). Tüm bu RCT'leri havuzlayan güncel bir meta-analiz de, C vitamini ve tiamin kombinasyonunun sağkalım açısından herhangi bir yararı olmadığını doğrulamış, sadece vazopresör kullanım süresini minimal düzeyde kısalttığını belirtmiştir (Somagutta ve ark., 2021). Dolayısıyla güncel SSC 2021 rehberleri, sepsiste standart bir uygulama olarak intravenöz C vitamini verilmesini önermemektedir (Evans ve ark., 2021).

Buna karşın kortikosteroidlerin (özellikle intravenöz hidrokortizon) spesifik bir endikasyonda kullanımı, 2024 yılında SCCM tarafından güncellenen odaklı klinik kılavuzlarla desteklenmeye devam etmektedir. Sepsis hastalarında rutin steroid kullanımı önerilmezken, yeterli sıvı resüsitasyonuna ve orta-yüksek doz vazopresör desteğine rağmen hemodinamik stabilitesi sağlanamayan (dirençli septik şok) hastalarda kortikosteroid infüzyonunun, şokun geri döndürülme süresini kısalttığı kanıtlanmıştır ve bu hasta grubunda kullanımı halen koşullu olarak önerilmektedir (Chaudhuri ve ark., 2024).

Sepsis Sonrası Sendrom ve Uzun Dönem Bakım: Modern tıptaki tüm bu ilerlemelere rağmen, sepsisin hastalar üzerindeki etkisi yoğun bakımdan taburcu olmakla sona ermez. Sepsis atlatan hastaların birçoğu kalıcı nöromusküler zayıflık (YBÜ edinilmiş miyopati/nöropati), hafıza kayıpları, konsantrasyon bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve şiddetli anksiyete içeren "Sepsis Sonrası Sendrom" (Post-Sepsis Syndrome) geliştirmektedir (Prescott & Angus, 2018). İlk kez SSC 2021 kılavuzlarında bu uzun dönemli problemlere özel bir bölüm ayrılmıştır. Kılavuzlar; taburculuk planlamasının erken evrede yapılarak ailelerle ortak karar verme (shared decision-making) süreçlerinin yürütülmesini, taburculuk sırasında polifarmasi riskine karşı detaylı ilaç incelemesi (reconciliation) yapılmasını, hastaların emsal (peer) destek gruplarına ve post-ICU fiziksel, bilişsel ve palyatif rehabilitasyon programlarına yönlendirilmesini güçlü bir şekilde tavsiye etmektedir (Evans ve ark., 2021).

Sonuç: Sepsis ve septik şok, erken tanı ve multidisipliner dinamik tedavi gerektiren karmaşık bir tıbbi acildir. Sepsis-3 tanımlarıyla birlikte odak noktası, enflamasyondan ziyade organ yetmezliğine kaymıştır. Acil servislerde triyaj aşamasında NEWS gibi skorlama sistemlerinin kullanımı teşvik edilmektedir. Altın saatlerde odak kontrolünün sağlanması, hızlı geniş spektrumlu

antimikrobialerin başlanması ve POCUS rehberliğinde akılcı bir sıvı-vazopresör optimizasyonunun yapılması sağkalımın temel anahtarlarıdır. Metabolik resüsitasyon yaklaşımları (HAT terapisi) yüksek kaliteli kanıtlarla çürütülmüş olsa da, dirençli şoklarda kortikosteroid kullanımı değerini korumaktadır. Sonuç olarak sepsis yönetimi; hastayı sadece hayatta tutmayı değil, aynı zamanda yoğun bakım sonrasındaki rehabilitasyon ve yaşam kalitesi süreçlerini de kapsayan bütüncül bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır.

Kaynakça:

- Adegbite, B. R., Edoa, J. R., Ndoumba, W. F. N., Mbadanga, L. B. D., Mombongo, G., Hänscheid, T., ... & Grobusch, M. P. (2021). A comparison of different scores for diagnosis and mortality prediction of adults with sepsis in Low-and-Middle-Income Countries: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 42, 101184. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101184>
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., ... & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101(6), 1644-1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Chaudhuri, D., Nei, A. M., Rochweg, B., et al. (2024). 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. *Critical Care Medicine*, 52(5), 1-15. <https://doi.org/10.1097/ccm.00000000000006172>
- Chelazzi, C., Villa, G., Mancinelli, P., De Gaudio, A. R., & Adembri, C. (2015). Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Critical Care*, 19(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0741-z>
- De Backer, D., Orbegozo Cortes, D., Donadello, K., & Vincent, J. L. (2014). Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*, 5(1), 73-79. <https://doi.org/10.4161/viru.26482>
- De Waele, J. J. (2024). Importance of timely and adequate source control in sepsis and septic shock. *Journal of Intensive Medicine*, 4(3), 281-286. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2024.01.002>
- Delaney, A., Finnis, M., Bellomo, R., Udy, A., Jones, D., Keijzers, G., ... & Peake, S. (2020). Initiation of vasopressor infusions via peripheral versus central access in patients with early septic shock: A retrospective cohort study. *Emergency Medicine Australasia*, 32(2), 210-219. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.13394>
- Devia-Jaramillo, G. A., Erazo-Guerrero, L., Laguado-Castro, V., & Alfonso-Parada, J. M. (2025). Evaluating Sepsis Mortality Predictions from the Emergency Department: A Retrospective Cohort Study Comparing qSOFA, the National Early Warning Score, and the International Early Warning Score. *Journal of Clinical Medicine*, 14(14), 4869. <https://doi.org/10.3390/jcm14144869>
- Dunay Silva, A. A., Medina Tovar, S., Usma Gutierrez, J. S., Fiallos Baldeón, R. D., Arias Merino, E. R., Ceja, M., & Gutiérrez Hoyos, P. A. (2026). Impact of Point-of-Care Ultrasound-Guided Resuscitation Protocols in the Treatment of Septic Shock: A Systematic Review of Hemodynamic Outcomes and Mortality. *Cureus*, 18(1), e100850. <https://doi.org/10.7759/cureus.100850>

- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., ... & Levy, M. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 47(11), 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- Hernández, G., Ospina-Tascón, G. A., Damiani, L. P., Estenssoro, E., Dubin, A., Hurtado, J., ... & Bakker, J. (2019). Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA*, 321(7), 654-664. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0071>
- Hu, D., Prabhakaran, H. S., Zhang, Y. Y., Luo, G., He, W., & Liou, Y. C. (2024). Mitochondrial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic perspectives. *Critical Care*, 28(1), 292. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05069-w>
- Inada-Kim, M. (2022). NEWS2 and improving outcomes from sepsis. *Clinical Medicine*, 22(6), 514-517. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2022-0450>
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., ... & Vincent, J. L. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*, 31(4), 1250-1256. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
- Marik, P. E., Khangoora, V., Rivera, R., Hooper, M. H., & Catravas, J. (2017). Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*, 151(6), 1229-1238. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.036>
- Moskowitz, A., Huang, D. T., Hou, P. C., et al. (2020). Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Organ Injury in Septic Shock: The ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(7), 642-650. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11946>
- Prescott, H. C., & Angus, D. C. (2018). Enhancing recovery from sepsis: a review. *JAMA*, 319(1), 62-75. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17687>
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... & Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, 43(3), 304-377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., ... & Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200-211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)

- Semler, M. W., Self, W. H., Wanderer, J. P., Ehrenfeld, J. M., Wang, L., Byrne, D. W., ... & Rice, T. W. (2018). Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *New England Journal of Medicine*, 378(9), 829-839. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711584>
- Sevransky, J. E., Rothman, R. E., Hager, D. N., Bernard, G. R., Brown, S. M., Buchman, T. G., ... & Martin, G. S. (2021). Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(8), 742-750. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.24505>
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., ... & Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 762-774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Somagutta, M. K. R., Pormento, M. K. L., Khan, M. A., Hamdan, A., Hange, N., KC, M., ... & Iloeje, O. J. (2021). The efficacy of vitamin C, thiamine, and corticosteroid therapy in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Acute and Critical Care*, 36(3), 185-200. <https://doi.org/10.4266/acc.2021.00108>
- Srdic, T., Durasevic, S., Lakic, I., Ruzicic, A., Vujovic, P., Jevdjovic, T., ... & Jasic, N. (2024). From Molecular Mechanisms to Clinical Therapy: Understanding Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(14), 7770. <https://doi.org/10.3390/ijms25147770>
- Tullo, G., Candelli, M., Gasparini, I., Micci, S., & Franceschi, F. (2023). Ultrasound in Sepsis and Septic Shock—From Diagnosis to Treatment. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 1185. <https://doi.org/10.3390/jcm12031185>
- Wang, W., Wang, K., Wang, Y., Liu, Q., Sun, J., Shi, R., ... & Zhang, Y. (2024). NEWS, SIRS and qSOFA criteria for predicting sepsis and sepsis with high risk of death in emergency room: Comparison and enhancement of sepsis prediction models in emergency care. *Biomolecules and Biomedicine*, 25(7), 1470-1478. <https://doi.org/10.17305/bb.2024.11134>



BÖLÜM 64

Diyabette Hastalığa Uyum ve Hemşirelik

Derya Atik¹ & Esra Keşer²

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin salgısında azalma, insülin etkisinde bozulma ya da her iki mekanizmanın birlikte bulunması sonucu gelişen kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkileyen bu kronik hastalık; Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM), Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), gestasyonel diyabet ve diğer spesifik diyabet tipleri olarak sınıflandırılmaktadır (American Diabetes Association [ADA], 2024). T1DM genellikle otoimmün süreçler sonucu pankreatik beta hücrelerinin hasarlanmasıyla ortaya çıkmakta ve mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir. T2DM ise insülin direnci ve relatif insülin yetersizliği sonucu gelişmekte olup diyabet olgularının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Gestasyonel diyabet gebelikte ortaya çıkan glukoz intoleransı olarak tanımlanmakta ve hem anne hem de fetüs açısından önemli riskler oluşturmaktadır (ADA, 2024).

Diyabetin gelişiminde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşam tarzı unsurları önemli rol oynamaktadır. Özellikle T2DM'ün en önemli risk faktörleri arasında obezite, sedanter yaşam tarzı, sağlıksız beslenme, ileri yaş, aile öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemi yer almaktadır (World Health Organization [WHO], 2025). Ayrıca kronik stres, uyku bozuklukları ve düşük sosyoekonomik düzeyin de diyabet gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmektedir (International Diabetes Federation [IDF], 2021).

Küresel düzeyde diyabet prevalansı hızla artmaktadır. IDF verilerine göre 2021 yılında dünyada 537 milyon yetişkin diyabet ile yaşamakta olup bu sayının 2045 yılında 783 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (IDF, 2021). Türkiye'de TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansı %13,7 olarak bildirilmiş ve hastalığın önemli bir halk sağlığı sorunu haline geldiği vurgulanmıştır (Satman ve ark., 2013). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) güncel kılavuzlarında diyabet yönetiminin multidisipliner yaklaşımla yürütülmesi ve bireyin öz bakım becerilerinin güçlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (TEMĐ, 2023).

Diyabet yalnızca metabolik bir bozukluk değil, yaşam boyu süren öz yönetim gerektiren kronik bir hastalıktır. Hastalığın kontrol altına alınamaması

¹ Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Orcid ID: 0000-0002-8497-0105

² Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Orcid ID: 0000-0003-4392-5620

mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açarak mortalite riskini artırmakta, yaşam kalitesini düşürmekte ve sağlık sistemine ekonomik yük getirmektedir (WHO, 2025a; IDF, 2021). Bu nedenle diyabet yönetiminde temel hedef yalnızca HbA1c düzeylerini düşürmek değil; komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini artırmak ve sürdürülebilir öz bakım davranışlarını geliştirmektir (ADA, 2025).

Bu noktada hastalığa uyum (treatment adherence/self-management) kavramı diyabet bakımının temel belirleyicilerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Diyabetli bireylerin ilaç tedavisine uyumu, beslenme düzenine bağlılığı, fiziksel aktivite alışkanlıkları, kan glukoz izlemi ve düzenli sağlık kontrollerine katılımı metabolik kontrolün sağlanmasında kritik rol oynamaktadır (WHO, 2003; ADA, 2024). Kronik hastalıklarda tedaviye uyumsuzluk oranlarının %30–50 arasında değiştiği ve bunun klinik sonuçları olumsuz etkilediği bildirilmektedir (WHO, 2003). Diyabetli bireylerde uyumsuzluk; hiperglisemi atakları, komplikasyon gelişimi, hastaneye yatış oranlarında artış ve sağlık harcamalarında yükselme ile ilişkilidir.

Diyabet yönetiminde hastalığa uyumun güçlendirilmesinde hemşirelik bakımının rolü kritik öneme sahiptir. Hemşireler; hasta eğitimi, öz bakım becerilerinin geliştirilmesi, davranış değişikliği danışmanlığı, psikososyal destek sağlama ve tedaviye uyumun izlenmesi gibi çok boyutlu görevler üstlenmektedir. Diyabet hemşireliği uygulamaları, bireyin hastalığını anlamasını, kendi bakım sürecine aktif katılım göstermesini ve sürdürülebilir yaşam tarzı değişiklikleri geliştirmesini desteklemektedir (Powers ve ark., 2020). Özellikle yapılandırılmış diyabet eğitimi programlarının HbA1c düzeylerinde iyileşme sağladığı ve öz yönetim becerilerini güçlendirdiği gösterilmektedir. Bu bağlamda hemşirelik girişimleri, yalnızca bilgi aktarımıyla sınırlı kalmayıp bireyin motivasyonunu, öz yeterliliğini ve psikososyal uyumunu destekleyerek hastalığa uyumun sürdürülebilirliğini sağlamaktadır.

Diyabetin etkin yönetimi; biyomedikal tedavinin yanı sıra bireyin hastalığa uyum düzeyini artırmayı hedefleyen, multidisipliner ve hemşirelik temelli yaklaşımları gerektirmektedir. Diyabetli hastaların hastalığa uyumunun değerlendirilmesi ve hemşirelik girişimleriyle desteklenmesi, komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından temel bir gerekliliktir.

Diyabette Hastalığa Uyum

Diyabetes Mellitus yalnızca metabolik parametrelerin izlenmesini gerektiren bir hastalık değil, bireyin yaşam boyu süren davranış değişikliklerini benimsemesini zorunlu kılan kronik bir durumdur. Bu nedenle diyabette hastalığa uyum, bireyin hastalığı kabul etmesi, hastalıkla ilgili bilgi ve farkındalık geliştirmesi, öz bakım sorumluluğunu üstlenmesi ve önerilen yaşam biçimini sürdürülebilir şekilde uygulayabilmesi olarak değerlendirilmektedir. Hastalığa

uyum biyomedikal, davranışsal ve psikososyal boyutları olan bütüncül bir süreçtir (WHO, 2003; ADA, 2024).

Diyabetli bireylerde hastalığa uyumun yetersiz olması glisemik kontrolün bozulmasına, HbA1c düzeylerinde artışa ve uzun dönemde mikrovasküler ile makrovasküler komplikasyonların gelişimine yol açmaktadır. Ayrıca uyumsuzluk; hastane yatış oranlarının artması, sağlık hizmeti kullanımının yükselmesi ve ekonomik yükün artması ile ilişkilidir (Asche ve ark., 2011). Buna karşılık yüksek düzeyde uyum; metabolik kontrolün iyileşmesi, komplikasyon riskinin azalması ve yaşam kalitesinin artışı ile ilişkilendirilmektedir (ADA, 2024; Shrivastava ve ark., 2013).

Diyabette hastalığa uyum çok boyutlu bir yapıya sahiptir. Farmakolojik uyum, bireyin ilaç ve/veya insülin tedavisini önerilen doz ve sıklıkta uygulamasını ifade ederken; beslenme uyumu, bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme planına bağlı kalmayı kapsamaktadır. Fiziksel aktiviteye uyum, düzenli egzersiz alışkanlığının sürdürülmesini içerirken; öz izlem ve öz bakım uyumu, kan glukoz düzeylerinin düzenli takibi, ayak bakımı, kilo kontrolü ve komplikasyon belirtilerinin erken fark edilmesini kapsamaktadır. Bu alanlarda yapılandırılmış öz yönetim eğitimlerinin anlamlı iyileşme sağladığı ve HbA1c düzeylerinde düşüşe katkıda bulunduğu gösterilmektedir (Norris ve ark., 2001; Powers ve ark., 2020). Uzun süreli tedavilerde uyumu artırmaya yönelik çok bileşenli müdahalelerin daha etkili olduğu da bildirilmektedir (Nieuwlaat ve ark., 2014).

Hastalığa uyumun bir diğer önemli boyutu psikososyal uyumdur. Hastalığın kabulü, stresle baş etme becerisi, depresyon ve diyabet distressi gibi faktörler öz bakım davranışlarını doğrudan etkilemektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalar da hastalığa uyumun diyabet yönetiminde belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Karaaslan Eşer ve arkadaşları (2018), T2DM’lü bireylerde uyumun sistematik olarak değerlendirilmesinin bakım planlamasında önemli olduğunu vurgulamış; Bolukçu ve Yücel (2025) ise ilaç uyumsuzluğunun glisemik kontrolü olumsuz etkilediğini bildirmektedir.

Diyabette hastalığa uyum; yalnızca tedaviye bağlılık değil, bireyin biyopsikososyal bütünlüğünü kapsayan çok boyutlu ve dinamik bir süreçtir. Metabolik kontrolün sağlanması, komplikasyonların önlenmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve sağlık maliyetlerinin azaltılması açısından hastalığa uyum temel bir belirleyici olarak değerlendirilmektedir (ADA, 2024; WHO, 2003). Bu nedenle diyabet bakımında uyumun bütüncül biçimde değerlendirilmesi ve her bir uyum alanına yönelik sürdürülebilir destek stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Diyabette Hastalığa Uyumu Etkileyen Faktörler

Diyabetes Mellitus yönetiminde hastalığa uyum; bireysel özelliklerden sağlık sistemine, ekonomik koşullardan psikososyal değişkenlere kadar çok katmanlı

faktörlerin etkileşimi ile şekillenmektedir. Bu nedenle uyum, yalnızca tedaviye bağlılık olarak değil; biyomedikal, davranışsal ve psikososyal boyutları içeren dinamik bir süreç olarak değerlendirilmelidir (WHO, 2003; ADA, 2024). Diyabette uyumu etkileyen başlıca faktörler bütüncül bir çerçevede ele alınmıştır.

Sağlık hizmetlerine erişim, bakımın sürekliliği ve sağlık profesyonelleri ile kurulan terapötik ilişki uyumun temel belirleyicilerindedir. Diyabet uzun süreli izlem gerektirdiğinden düzenli kontrol, izlem ve geri bildirim mekanizmalarının varlığı metabolik kontrolü doğrudan etkilemektedir. Empatik, hasta merkezli ve güçlendirici iletişim; bireyin tedavi planını anlamasını, içselleştirmesini ve sürdürmesini kolaylaştırmaktadır (Powers ve ark., 2020).

Yapılandırılmış Diyabet Öz Yönetim Eğitimi ve Desteği (DSMES) programlarının öz bakım davranışlarını geliştirdiği ve HbA1c düzeylerinde anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Beck ve ark., 2017; Powers ve ark., 2020). Sistematik derlemeler, çok bileşenli ve sürekliliği olan müdahalelerin uyumu artırmada daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır (Boren ve ark., 2007; Nieuwlaat ve ark., 2014). Bu bağlamda hemşireler; eğitim, davranış değişikliği danışmanlığı, öz yeterliliği güçlendirme ve düzenli izlem yoluyla uyumun sürdürülmesinde merkezi rol üstlenmektedir (TEMD, 2023; ADA, 2025).

Ekonomik durum, diyabet yönetiminde sürdürülebilirliği doğrudan etkileyen önemli bir değişkendir. İlaçlara, insüline, glukoz ölçüm striplerine ve sağlıklı beslenmeye erişimde yaşanan güçlükler tedaviye uyumu azaltabilmektedir (IDF, 2021). Finansal stresin, ilaç dozunu azaltma ya da kontrolleri erteleme gibi maliyetle ilişkili baş etme davranışlarını artırdığı bildirilmektedir (Patel ve ark., 2023). Bu durum, ekonomik faktörlerin hemşirelik bakım planında sistematik biçimde değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Kültürel inançlar ve sağlık algısı da hastalığın kabulünü ve tedaviye yaklaşımı şekillendirmektedir (Gaillard & Beran, 2025; WHO, 2003). Diyabetin birey ve toplum tarafından nasıl anlamlandırıldığı, öz bakım davranışlarının sürdürülebilirliği üzerinde belirleyici olmaktadır.

Tedavinin karmaşıklığı, polifarmasi, insülin tedavisine geçiş, enjeksiyon korkusu, hipoglisemi endişesi ve ilaç yan etkileri uyumu olumsuz etkileyebilmektedir (ADA, 2024). İlaç uyumsuzluğunun nedenleri arasında unutkanlık, hastalığın ciddiyetini düşük algılama ve tedaviye ilişkin olumsuz inançlar yer almaktadır (Bolukçu & Yücel, 2025).

Uzun süreli ve çoklu tedavi gerektiren durumlarda bireyin tedavi yükü artmakta; bu durum davranışsal tükenmişlik ve motivasyon kaybına yol açabilmektedir. Çok bileşenli müdahalelerin bu noktada daha etkili olduğu bildirilmektedir (Nieuwlaat ve ark., 2014).

Sağlık okuryazarlığı, bireyin tedavi planını anlama, uygulama ve değerlendirme kapasitesini belirlemektedir. Düşük sağlık okuryazarlığı; zayıf öz

bakım davranışları, artmış komplikasyon riski ve yetersiz glisemik kontrol ile ilişkilidir (Fransen ve ark., 2012; Klein & Lippa, 2008).

Bu nedenle bireyin öğrenme gereksinimlerinin belirlenmesi ve düzeyine uygun, bireyselleştirilmiş eğitim programlarının uygulanması önerilmektedir (Powers ve ark., 2020; TEMD, 2023). Hemşirelik bakımında eğitim sürekliliği ve geri bildirim mekanizmaları uyumun sürdürülebilirliği açısından kritik önemdedir.

Aile ve sosyal çevre desteği, yaşam tarzı değişikliklerinin sürdürülmesinde koruyucu bir faktördür (Glasgow ve ark., 2003). Aile desteğinin güçlü olduğu bireylerde ilaç uyumu ve glisemik kontrolün daha iyi olduğu bildirilmektedir (Mayberry & Osborn, 2012).

Sosyal destek eksikliği ise diyabet distressi ve depresyon riskini artırarak öz bakım davranışlarını olumsuz etkileyebilmektedir (Ülker & Olgun, 2023). Özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ebeveynlerin baş etme biçimi tedaviye uyumu dolaylı olarak etkilemektedir (Jespersen ve ark., 2023; Due-Christensen ve ark., 2021). Sosyal desteğin psikolojik iyilik hali üzerindeki tamponlayıcı etkisi de gösterilmiştir (Baek ve ark., 2014).

Diyabet distressi, sürekli öz bakım gereksinimi nedeniyle yaşanan duygusal yükü ifade eder ve yüksek düzeyde distress; artmış HbA1c ve azalmış öz bakım davranışları ile ilişkilidir (Fisher ve ark., 2007; Fisher ve ark., 2010). Distres ve depresyon arasındaki güçlü ilişki, bu durumların birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir (Chew ve ark., 2016).

Depresyon diyabetli bireylerde sık görülmekte ve tedaviye uyumsuzluk ile güçlü biçimde ilişkilendirilmektedir (Gonzalez ve ark., 2008; Roy & Lloyd, 2012). Meta-analizler, depresyonun zayıf glisemik kontrol ve artmış komplikasyon riski ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (Gonzalez ve ark., 2008; Holt ve ark., 2014). Depresif semptomların varlığı artmış sağlık maliyetleri ile de ilişkilidir (Ciechanowski ve ark., 2000). Bu nedenle psikososyal tarama araçlarının kullanımı ve erken müdahale önem taşımaktadır (ADA, 2024).

Öz yeterlilik, bireyin diyabet bakımını sürdürebileceğine ilişkin inancını ifade eder ve yüksek öz yeterlilik düzeyi daha güçlü öz bakım davranışları ile ilişkilidir (Beverly & Wray, 2010; Ülker & Olgun, 2023).

Hastalığın benlik algısına entegrasyonu da sürdürülebilir uyum açısından önemlidir. Diyabetin kimliğin bir parçası olarak kabul edilmesi, öz yönetim davranışlarının sürekliliğini artırabilmektedir (Commissariat ve ark., 2025). Türkiye’de yapılan bir çalışmada koşulsuz kendini kabul düzeyi arttıkça kronik hastalığa uyumun arttığı bildirilmiştir (İnel Manav ve ark., 2021).

Diyabette hastalığa uyum; sağlık sistemi özellikleri, hemşirelik bakımının niteliği, ekonomik koşullar, tedavi rejiminin karmaşıklığı, sağlık okuryazarlığı,

sosyal destek ve psikososyal değişkenlerin karşılıklı etkileşimi ile şekillenen çok boyutlu bir süreçtir. Bu nedenle hemşirelik bakımında uyumun yalnızca biyomedikal göstergelerle değil; bireyin psikososyal gereksinimleri, çevresel koşulları ve öz yeterlilik düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi ve bireyselleştirilmiş müdahalelerle desteklenmesi büyük önem taşımaktadır (ADA, 2025; WHO, 2003).

Hemşirelik Bakımında Hastalığa Uyumu Artırmaya Yönelik Kanıta Dayalı Yaklaşımlar

Diyabet bakımında hemşirelerin temel rollerinden biri, bireyin hastalığa uyumunu destekleyen yapılandırılmış ve kanıta dayalı girişimleri planlamak, uygulamak ve değerlendirmektir. Hastalığa uyum; yalnızca tedaviye bağlılık değil, bireyin öz bakım davranışlarını sürdürebilmesi, yaşam tarzı değişikliklerini içselleştirmesi ve hastalıkla psikososyal düzeyde baş edebilmesini kapsayan çok boyutlu bir süreçtir.

American Diabetes Association (ADA, 2024) tarafından yayımlanan güncel bakım standartları, diyabet öz yönetim eğitimi ve desteğinin (DSMES) tanı anından itibaren başlatılmasını ve yaşam boyu sürdürülmesini önermektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED, 2023) rehberleri de diyabetli bireylerin düzenli aralıklarla yapılandırılmış eğitim programlarına yönlendirilmesini vurgulamaktadır. DSMES programları; kan glukoz izlemi, beslenme düzenlemesi, fiziksel aktivite, ilaç yönetimi ve komplikasyonların önlenmesi gibi alanlarda öz bakım becerilerini geliştirerek hastalığa uyumu güçlendirmeyi amaçlamaktadır. Sistematik derlemeler, bu programların HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş sağladığını ve tedaviye bağlılığı artırdığını göstermektedir (Beck ve ark., 2017; Powers ve ark., 2020).

Türkiye’de yapılan nitel çalışmalar, diyabet tanısı sonrası bireylerin yaşam tarzı değişikliklerine uyum sürecinde psikolojik zorlanma, sosyal çevre baskısı ve motivasyon kaybı yaşayabildiğini ortaya koymaktadır (Şahin & Soylu, 2024). Bu bulgular, hemşirelik bakımında yalnızca bilgi aktarımının yeterli olmadığını; bireyin hastalık algısının, inançlarının ve değişime hazır oluşluk düzeyinin değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle hemşirelik sürecinde bireyselleştirilmiş eğitim, aktif dinleme ve empatik iletişim temel yaklaşımlar arasında yer almalıdır.

Motivasyonel görüşme, davranış değişikliğini bireyin içsel motivasyonu üzerinden destekleyen danışmanlık yaklaşımıdır. William R. Miller ve Stephen Rollnick (2013) tarafından geliştirilen bu yöntem, ambivalansı azaltarak değişim konuşmasını artırmayı hedefler. T2DM’li bireylerde motivasyonel görüşme temelli hemşirelik girişimlerinin hastalığa uyumu, öz bakım davranışlarını ve baş etme düzeyini artırdığı bildirilmektedir (Muslu ve ark., 2022). Bu yaklaşım, özellikle uzun süreli yaşam tarzı değişikliklerinin sürdürülmesinde etkili bulunmakta ve tedaviye bağlılığı güçlendirmektedir.

Güçlendirme (empowerment) yaklaşımı ise bireyin karar verme süreçlerine aktif katılımını ve öz yeterliliğini destekler. Martha M. Funnell ve Robert M. Anderson (2004), güçlendirme temelli diyabet bakımının öz bakım davranışlarını artırdığını ve bireyin sağlık üzerindeki kontrol algısını güçlendirdiğini belirtmektedir. Hemşirelik uygulamalarında ortak karar verme, gerçekçi hedef belirleme ve bireyselleştirilmiş bakım planları bu yaklaşımın temel unsurlarındandır.

Son yıllarda dijital sağlık uygulamaları ve tele-sağlık sistemleri de hastalığa uyumu destekleyen araçlar olarak öne çıkmaktadır. Kebede ve arkadaşlarının (2018) çalışması, dijital müdahalelerin glisemik kontrolü iyileştirmenin yanı sıra öz bakım davranışlarını destekleyerek dolaylı yoldan tedavi uyumunu artırabileceğini göstermektedir. Özellikle yaşlı bireylerde çok bileşenli yaşam tarzı müdahalelerinin hem metabolik kontrolü hem de fonksiyonel kapasiteyi desteklediği bildirilmektedir (Du ve ark., 2024). Bu bulgular, hemşirelik bakımının dijital izlem ve danışmanlık sistemleri ile entegre edilmesinin sürdürülebilir uyum açısından stratejik önem taşıdığını göstermektedir.

Hastalığa Uyum ve Yaşam Kalitesi İlişkisi

Diyabetes Mellitus, yaşam boyu süren öz bakım gereksinimleri nedeniyle bireyin yalnızca fiziksel sağlığını değil, psikolojik ve sosyal iyilik halini de etkileyen kronik bir hastalıktır. World Health Organization (WHO, 2025a) yaşam kalitesini bireyin kültürel bağlamı ve değer sistemi içinde kendi yaşamına ilişkin algısı olarak tanımlamakta ve kronik hastalıklarda bu kavramın tedavi başarısının önemli göstergelerinden biri olduğunu vurgulamaktadır.

Tedaviye uyumun artması; HbA1c düzeylerinin düşmesi, komplikasyon riskinin azalması ve fonksiyonel kapasitenin korunması ile ilişkilidir (ADA, 2024). Uyumun yetersiz olması ise nöropati, retinopati ve nefropati gibi komplikasyonların gelişimini hızlandırarak bireyin bağımsızlığını ve sosyal işlevselliğini azaltmaktadır (Asche ve ark., 2011). Bu nedenle hemşirelik bakımında metabolik göstergelerin yanı sıra bireyin yaşam kalitesi algısı ve psikososyal uyumu düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Yaşam kalitesi ile hastalığa uyum arasındaki ilişki çift yönlüdür. Yaşam kalitesi düştüğünde motivasyon azalmakta, öz bakım davranışları sürdürülemez hale gelmekte ve glisemik kontrol bozulmaktadır (Shrivastava ve ark., 2013). Bu durum bir kısır döngü oluşturarak uyumu daha da zorlaştırmaktadır. Hemşirelik bakımında bu döngüyü kırmak için psikososyal destek mekanizmalarının entegre edilmesi gerekmektedir.

Diyabet distressi ve depresyon, hastalığa uyumu olumsuz etkileyen başlıca psikososyal değişkenlerdir. Roy ve Lloyd (2012) diyabetli bireylerde depresyon prevalansının daha yüksek olduğunu ve bunun tedaviye uyumu azalttığını bildirmiştir. Gonzalez ve arkadaşlarının (2008) meta-analizinde depresyonun ilaç

kullanımında düzensizlik ve düşük fiziksel aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hemşirelik değerlendirmesinde psikolojik tarama araçlarının kullanılması ve gerekli durumlarda multidisipliner yönlendirme yapılması önemlidir.

Öz yeterlilik ve psikolojik dayanıklılık düzeyi yüksek bireylerin öz bakım davranışlarını daha düzenli sürdürdüğü bildirilmektedir (Ülker & Olgun, 2023). Türkiye’de yapılan çalışmalarda koşulsuz kendini kabul düzeyi arttıkça kronik hastalığa uyumun da arttığı gösterilmiştir (İnel Manav, Atik & Çapar, 2021). Bu bulgular, hemşirelik bakımında benlik algısını ve baş etme becerilerini güçlendiren girişimlerin uyumu desteklediğini göstermektedir.

Sosyal destek mekanizmaları da hastalığa uyumu doğrudan etkilemektedir. Glasgow ve arkadaşları (2003), aile desteğinin öz bakım davranışlarını güçlendirdiğini belirtmiştir. DSMES programlarında aile katılımının teşvik edilmesi, bireyin yalnızlık algısını azaltarak uyumu artırmaktadır (Powers ve ark., 2020).

Sonuç

Diyabetli bireylerde tedaviye uyum; glisemik kontrolün sağlanması, akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasında temel belirleyicidir. Uyum; sosyoekonomik durum, sağlık okuryazarlığı, sosyal destek düzeyi, öz yeterlilik algısı ve psikolojik durum gibi çok boyutlu faktörlerden etkilenmektedir. Diyabet distressi ve depresyon uyumu ve yaşam kalitesini olumsuz etkilerken; yapılandırılmış Diyabet Öz Yönetim Eğitimi ve Desteği (DSMES) programları, motivasyonel görüşme ve hemşire liderliğinde yürütülen danışmanlık uygulamaları uyumu güçlendirerek sürdürülebilir öz bakım davranışlarının gelişimini desteklemektedir. American Diabetes Association (ADA, 2024) ve World Health Organization (WHO, 2025a) kronik hastalık yönetiminde metabolik göstergelerin yanı sıra psikososyal iyilik halinin ve yaşam kalitesinin düzenli değerlendirilmesini önermektedir. Bu doğrultuda hemşirelik bakımında hastalığa uyum; yalnızca tedaviye bağlılık olarak değil, bireyin hastalığıyla bütünleşme, öz bakım sorumluluğunu üstlenme ve yaşam kalitesini koruma süreci olarak ele alınmalıdır. Sonuç olarak diyabet bakımında birey merkezli, güçlendirme temelli ve multidisipliner yaklaşımın benimsenmesi; hem metabolik kontrolün iyileştirilmesi hem de psikososyal iyilik halinin desteklenmesi açısından gereklidir. Hemşirelerin eğitim, danışmanlık, izlem ve psikososyal değerlendirme rollerini bütüncül bir çerçevede sürdürmesi, hastalığa uyumun artırılmasında anahtar konumdadır.

KAYNAKÇA

1. American Diabetes Association (ADA) Professional Practice Committee (2024). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes care*, 47(Suppl 1), S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>.
2. Asche, C., LaFleur, J., & Conner, C. (2011). A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clinical Therapeutics*, 33(1), 74–109.
3. Baek, R. N., Tanenbaum, M. L., & Gonzalez, J. S. (2014). Diabetes burden and diabetes distress: the buffering effect of social support. *Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine*, 48(2), 145–155. <https://doi.org/10.1007/s12160-013-9585-4>
4. Beck, J., Greenwood, D. A., Blanton, L., Bollinger, S. T., Butcher, M. K., Condon, J. E., ... Kolb, L. E. (2017). 2017 National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care*, 40(10), 1409–1419. <https://doi.org/10.2337/dci17-0053>
5. Beverly, E. A., & Wray, L. A. (2010). The role of collective efficacy in exercise adherence: A qualitative study of spousal support and Type 2 diabetes management. *Health Education Research*, 25(2), 211–223. <https://doi.org/10.1093/her/cyn032>
6. Bolukçu, F., & Yücel, Ş. (2025). Tip 2 diyabet hastalarında ilaç uyumu ve etkileyen faktörler. *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*, 9(2), 116–123. <https://doi.org/10.25048/tudod.1709451>
7. Boren, S. A., Gunlock, T. L., Schaefer, J., & Albright, A. (2007). Reducing risks in diabetes self-management: a systematic review of the literature. *The Diabetes educator*, 33(6), 1053–1079. <https://doi.org/10.1177/0145721707309809>
8. Chew, B. H., Vos, R., Mohd-Sidik, S., & Rutten, G. E. (2016). Diabetes-Related Distress, Depression and Distress-Depression among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus in Malaysia. *PloS one*, 11(3), e0152095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152095>
9. Chrvala, C. A., Sherr, D., & Lipman, R. D. (2016). Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Education and Counseling*, 99(6), 926–943. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2016.01.006>
10. Ciechanowski, P. S., Katon, W. J., & Russo, J. E. (2000). Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Archives of internal medicine*, 160(21), 3278–3285. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.21.3278>

11. Commissariat, P. V., Helgeson, V. S., & Wiebe, D. J. (2025). Identity with Diabetes: Unpacking an Overlooked but Essential Dimension of the Diabetes Experience. *Current diabetes reports*, 25(1), 45. <https://doi.org/10.1007/s11892-025-01600-7>
12. Du, Y., Song, L., Volpi, E., & Hazuda, H. P. (2024). A senior center–based multilevel lifestyle intervention in older adults with type 2 diabetes: Preliminary effects on physical function and quality of life. *Innovation in Aging*, 8(Supplement 1), 1341–1342. <https://doi.org/10.1093/geroni/igae098.4280>
13. Due-Christensen, M., Joensen, L. E., Sarre, S., Romanczuk, E., Wad, J. L., Forde, R., Robert, G., Willaing, I., & Forbes, A. (2021). A co-design study to develop supportive interventions to improve psychological and social adaptation among adults with new-onset type 1 diabetes in Denmark and the UK. *BMJ open*, 11(11), e051430. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051430>
14. Fisher, L., Glasgow, R. E., & Strycker, L. A. (2010). The relationship between diabetes distress and clinical depression with glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 33(5), 1034–1036. <https://doi.org/10.2337/dc09-2175>
15. Fisher, L., Skaff, M. M., Mullan, J. T., Arean, P., Mohr, D., Masharani, U., Glasgow, R., & Laurencin, G. (2007). Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes: not just a question of semantics. *Diabetes care*, 30(3), 542–548. <https://doi.org/10.2337/dc06-1614>
16. Franssen, M. P., von Wagner, C., & Essink-Bot, M. L. (2012). Diabetes self-management in patients with low health literacy: ordering findings from literature in a health literacy framework. *Patient education and counseling*, 88(1), 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2011.11.015>
17. Funnell, M. M., & Anderson, R. M. (2004). Empowerment and self-management of diabetes. *Clinical Diabetes*, 22(3), 123–127. <https://doi.org/10.2337/diaclin.22.3.123>
18. Gaillard, E., & Beran, D. (2025). Adapting and Accepting Type 1 Diabetes: A Qualitative Exploration of the Perspectives from People with Type 1 Diabetes from 13 Countries. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 13(12), 1380. <https://doi.org/10.3390/healthcare13121380>
19. Glasgow, R. E., Boles, S. M., McKay, H. G., Feil, E. G., & Barrera, M., Jr (2003). The D-Net diabetes self-management program: long-term implementation, outcomes, and generalization results. *Preventive medicine*, 36(4), 410–419. [https://doi.org/10.1016/s0091-7435\(02\)00056-7](https://doi.org/10.1016/s0091-7435(02)00056-7)
20. Gonzalez, J. S., Peyrot, M., McCarl, L. A., Collins, E. M., Serpa, L., & Mimiaga, M. J. (2008). Depression and diabetes treatment nonadherence: A

- meta-analysis. *Diabetes Care*, 31(12), 2398–2403.
<https://doi.org/10.2337/dc08-1341>
21. Holt, R. I., de Groot, M., & Golden, S. H. (2014). Diabetes and depression. *Current diabetes reports*, 14(6), 491. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0491-3>
 22. International Diabetes Federation. (2021). *IDF diabetes atlas (10th ed.)*. https://professional.diabetes.org.br/wp-content/uploads/2022/02/IDF_Atlas_10th_Edition_2021-.pdf
 23. İnel Manav, A., Atik, D., & Çapar, H. (2021). Diyabeti olan yetişkinlerin koşulsuz kendini kabul ve kronik hastalığa uyumlarının değerlendirilmesi. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*, 4(2), 153–162. <https://doi.org/10.38108/ouhcd.889699>
 24. Jespersen, L. N., Andersen, T. H., & Grabowski, D. (2023). Comprehensive Overview of Quality of Life Instruments Used in Studies of Children with Diabetes: A Systematic Mapping Review. *Pediatric diabetes*, 2023, 8885973. <https://doi.org/10.1155/2023/8885973>
 25. Karaaslan Eşer, A., Doğan, E. N., Kav, S., & Bulut, Y. (2018). Tip 2 Diabetes Mellitus tedavisinde hasta uyumunun değerlendirilmesi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 34(2), 64–76. <https://izlik.org/JA35LA26ZR>
 26. Kebede, M. M., Zeeb, H., Peters, M., Heise, T. L., & Pischke, C. R. (2018). Effectiveness of Digital Interventions for Improving Glycemic Control in Persons with Poorly Controlled Type 2 Diabetes: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression Analysis. *Diabetes technology & therapeutics*, 20(11), 767–782. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0216>
 27. Kırал, M. A., & Cansu, G. B. (2022). Glycemic regulation in patients with type 2 diabetes mellitus: Effects of motivational interviewing. *Ankara Medical Journal*, 22(3), 336–346. <https://doi.org/10.5505/amj.2022.87854>
 28. Klein, H. A., & Lippa, K. D. (2008). Type 2 diabetes self-management: Controlling a dynamic system. *Journal of Cognitive Engineering and Decision Making*, 2(1), 48–62. <https://doi.org/10.1518/155534308X284363>
 29. Mayberry, L. S., & Osborn, C. Y. (2012). Family support, medication adherence, and glycemic control among adults with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 35(6), 1239–1245. <https://doi.org/10.2337/dc11-2103>
 30. Miller, W. R., & Rollnick, S. (2013). *Motivational interviewing: Helping people change (3rd ed.)*. Guilford Press.
 31. Muslu, L., Ardahan, M., & Günbayı, İ. (2022). The effect of the motivational interview program on coping and adaptation of patients with

- type 2 diabetes: An action research study. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*, 6(1), 33–46. <https://doi.org/10.30621/jbachs.930592>
32. Nieuwlaat, R., Wilczynski, N., Navarro, T., Hobson, N., Jeffery, R., Keepanasseril, A., ... Haynes, R. B. (2014). Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11), CD000011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4>
 33. Norris, S. L., Engelgau, M. M., & Narayan, K. M. (2001). Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*, 24(3), 561–587. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.561>
 34. Patel, D., Ayesha, I. E., Monson, N. R., Klair, N., Patel, U., Saxena, A., & Hamid, P. (2023). The Effectiveness of Metformin in Diabetes Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 15(9), e46108. <https://doi.org/10.7759/cureus.46108>
 35. Powers, M. A., Bardsley, J., Cypress, M., Duker, P., Funnell, M. M., Hess Fischl, A., ... Vivian, E. (2020). Diabetes self-management education and support in adults with type 2 diabetes: A consensus report. *Diabetes Care*, 43(7), 1636–1649. <https://doi.org/10.2337/dci20-0023>
 36. Roy, T., & Lloyd, C. E. (2012). Epidemiology of depression and diabetes. *Journal of Affective Disorders*, 142(Suppl.), S8–S21. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.08.011>
 37. Satman, İ., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dincçag, N., ... TURDEP-II Study Group. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, 28(2), 169–180. <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9720-7>
 38. Shrivastava, S. R., Shrivastava, P. S., & Ramasamy, J. (2013). Role of self-care in management of diabetes mellitus. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 12(1), 14. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-14>
 39. Şahin, A., & Soylu, D. (2024). Patient perspectives on lifestyle changes following a diabetes diagnosis. *KMAN Counseling and Psychology Nexus*, 2(1), 56–62. <https://doi.org/10.61838/kman.psynexus.2.1.9>
 40. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ). (2024). Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. TEMĐ Yayınları. <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf>
 41. Ülker, Y., & Olgun, N. (2023). Examination of the relationship with glucose regulation in individuals with type 2 diabetes' level of their treatment compliance and self sufficiency. *Turkish Journal of Diabetes Nursing*, 3(2), 60-65.

42. Wójcūtari, A. K., Idemudia, E. S., & Ugwu, L. E. (2024). Psychological resilience mediates the relationship between diabetes distress and depression among persons with diabetes in a multi-group analysis. *Scientific reports*, 14(1), 6510. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57212-w>
43. World Health Organization (WHO). (2003). Adherence to long-term therapies: Evidence for action.
44. World Health Organization. (2025). Diabetes. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
45. World Health Organization. (2025a). WHOQOL: Measuring quality of life. <https://www.who.int/tools/whoqol>



BÖLÜM 65

Beslenme Stratejileri ve Dental Çürük

Gizem Yağız¹ & Hülya Erten²

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 yılında yayımlanan raporuna göre diş çürükleri, dünya nüfusunun yaklaşık %29'unu etkileyen yaygın bir ağız sağlığı sorunu olup küresel ölçekte 2 milyardan fazla vakayla önemli bir halk sağlığı yükü oluşturmaktadır (Benzian ve ark., 2022). Diş çürüğünün erken dönemde öngörülmesi ve doğru şekilde teşhis edilmesi, hastalığın ilerlemesini durdurmaya yönelik koruyucu müdahalelerin zamanında uygulanabilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu kapsamda bireysel diyetin düzenlenmesi, biyofilm kontrolü sağlamak amacıyla etkili ağız hijyeni uygulamalarının benimsenmesi, florür uygulamaları gibi remineralizasyon tedavileri, davranışsal ve eğitimsel yaklaşımlar çürük sürecinin kontrol altına alınmasını kolaylaştırmaktadır.

Diş çürüklerinin başlangıcı ve ilerlemesinde ağız mikrobiyotasının rolü günümüzde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Ağız boşluğu bakteriler, mantarlar ve virüsler dahil olmak üzere çok sayıda mikroorganizmayı barındıran karmaşık bir ekosistemdir ve bu mikroorganizmalar birlikte ağız mikrobiyomunu oluşturmaktadır. Ağız sağlığının korunması büyük ölçüde yararlı ve potansiyel patojen mikroorganizmalar arasındaki dengenin sürdürülmesine bağlıdır. Bu mikrobiyal dengede meydana gelen bozulmalar (disbiyozis), dental biyofilm kompozisyonunun değişmesine neden olarak diş çürüklerinin gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (Sedghi ve ark., 2021).

Gram-pozitif ve asidofilik bir bakteri olan *S. mutans*, diş çürüğünün başlangıcıyla sıklıkla ilişkilendirilen başlıca mikroorganizmalardan biridir. *S. mutans*, diyetle alınan fermente edilebilir karbonhidratları metabolize ederek başta laktik asit olmak üzere organik asitler üretir ve bu asitler dental plağın pH'ını düşürerek mine yüzeyindeki hidroksiapatit kristallerinin demineralizasyonuna yol açar. Bu nedenle çürük oluşumunda temel mekanizma, bakterilerin karbonhidratları parçalayarak ortama doğrudan organik asit salgılamasıdır. Bununla birlikte *S. mutans*, glikozil transferaz (GTF) aktivitesi aracılığıyla hücre dışı glukanlar sentezleyerek bakterinin mine yüzeyine adezyonunu ve biyofilm oluşumunu kolaylaştırır. Hücre dışı adeziv glukanlara ek olarak, bu bakteri ağız ortamında fermente edilebilir şeker bulunmadığında dahi

¹ Arş. Gör. Dt., Dokuz Eylül Üniversitesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0002-4490-0177

² Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-7823-7145

asidik son ürünlere dönüştürülebilen hücre içi polisakaritler depolayabilmektedir. İlk demineralizasyon gerçekleştikten sonra, Lactobacillus türleri gibi diğer asit üreten mikroorganizmalar da ortama yerleşir ve çürük sürecinin ilerlemesine neden olur.

Evrimsel Perspektiften Atalarımızın Beslenme Modeli

İnsan beslenme modeli, evrimsel süreç boyunca önemli dönüşümler geçirmiştir. Paleolitik dönemde insanlar çoğunlukla avcı-toplayıcı beslenme modeli ile yaşamış ve diyetleri av hayvanları, balık, kabuklu deniz ürünleri, yabani meyveler, kökler ve çeşitli bitkilerden oluşmuştur. Bu diyet genellikle düşük miktarda rafine karbonhidrat ve serbest şeker içerirken lif açısından zengin ve yüksek proteinli bir yapı göstermekteydi. Bu nedenle, erken insan popülasyonlarında dental çürük prevalansının modern toplumlara kıyasla oldukça düşük olduğu bildirilmektedir (White ve ark., 2015).

Paleodontolojik çalışmalar, tarih öncesi toplumlarda diş çürüğü sıklığının beslenme modeliyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Çeşitli arkeolojik popülasyonları kapsayan bir değerlendirmeye göre, avcı-toplayıcı toplumlarda çürük prevalansı %0–5,3 arasında iken, balıkçı toplumlarda %0,4–10,3 ve tarım toplumlarında %2,2–26,9 arasında değişmektedir (Lanfranco ve Eggers., 2012). Bu veriler, insan diyetinin karbonhidrat yönünden zenginleşmesiyle çürük sıklığının belirgin şekilde arttığını göstermektedir.

Yaklaşık 10.000 yıl önce gerçekleşen Neolitik devrim, insan beslenme tarihinde kritik bir dönüm noktasıdır. Tarıma geçiş ile birlikte tahıl ve diğer nişastalı bitkilerin tüketimi artmış, bu durum oral mikrobiyota kompozisyonunda da önemli değişikliklere yol açmıştır. Antik dental kalkülüs örneklerinin genetik analizleri, tarımın başlamasıyla birlikte ağız mikrobiyotasının daha çok hastalıkla ilişkili bir yapıya dönüştüğünü göstermektedir (Adler ve ark., 2013). Bununla birlikte, çürüğün yalnızca tarımın ortaya çıkmasıyla başladığı görüşü günümüzde tartışmalıdır. Fas'taki Pleistosen dönemi avcı-toplayıcılarına ait kalıntılarda yapılan araştırmalar, bazı toplumlarda yüksek nişastalı yabani bitkilerin yoğun tüketiminin erken dönemlerde de yüksek çürük prevalansına neden olabileceğini göstermiştir. Bu popülasyonda yetişkin dişlerinin yaklaşık %51'inde çürük lezyonları tespit edilmiştir (Humphrey ve ark., 2014). Sanayi devrimi ise diş çürüğü epidemiolojisinde ikinci büyük dönüşümü oluşturmuştur. Endüstriyel gıda üretimi ile birlikte rafine un ve serbest şeker tüketiminin artması, oral mikrobiyomda karyojenik bakterilerin baskın hale gelmesine ve modern toplumlarda çürük prevalansının belirgin şekilde artmasına yol açmıştır (Adler ve ark., 2013).

Günümüzde ultra-işlenmiş gıdalar, yüksek serbest şeker tüketimi ve sık atıştırma alışkanlıkları modern diyetin karakteristik özellikleri haline gelmiştir. Bu beslenme modeli, diş çürüğünün multifaktöriyel etiolojisinde önemli bir çevresel risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Güncel epidemiyolojik çalışmalar da yüksek şekerli gıdaların ve içeceklerin tüketim sıklığının dental çürük riskini anlamlı şekilde arttırdığını göstermektedir (Wang ve ark., 2023).

Yeni Nesil Beslenme

Yeni nesil beslenme; beslenmenin, genetik yapı, bağırsak mikrobiyotası, yaşam tarzı, kronik hastalık riski gibi birçok faktörle birlikte ele alındığı güncel yaklaşımların genel adıdır. Klasik “3 ana öğün–kalori hesabı” yaklaşımından farklı olarak metabolizma, mikrobiyota, inflamasyon, sürdürülebilirlik ve kişiselleştirme odaklı modern beslenme stratejilerini ifade etmektedir.

Yeni nesil beslenme kapsamında değerlendirilebilen birkaç yaklaşım şunlardır:

1. Fonksiyonel beslenme
2. Kişiselleştirilmiş beslenme
3. Mikrobiyota dostu beslenme
4. Bitki temelli beslenme
5. Metabolik/Düşük glisemik yük beslenme
6. Zaman kısıtlı beslenme
7. Dijital destekli beslenme
8. Sürdürülebilir beslenme

1. Fonksiyonel Beslenme

Fonksiyonel beslenme, beslenme ve sağlık ilişkisini yalnızca temel besin öğelerinin karşılanması olarak değil, bireyin fizyolojik işlevlerini optimize etmeye ve hastalığın meydana gelmesini önlenmeye yönelik bir beslenme yaklaşımıdır. Bu yaklaşım, besinlerin biyolojik olarak aktif bileşenleriyle vücuttaki sistemleri modüle etme potansiyeline odaklanmaktadır.

Fonksiyonel beslenme besinlerin terapötik ve biyolojik süreçler üzerindeki etkilerini inceleyerek bireye özel beslenme stratejileri geliştirmeyi hedeflemektedir. Bu sayede kronik hastalık riskini azaltarak genel sağlığı iyileştirmektedir.

Fonksiyonel gıdalar; vitaminler, polifenoller, omega-3 yağ asitleri ve probiyotikler gibi çeşitli biyoaktif bileşenler içermektedir. Bu bileşenlerin antioksidan ve antiinflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla bağışıklık yanıtını modüle edebildiği ve organizmanın savunma sistemini destekleyebildiği gösterilmiştir. Ayrıca klinik ve deneysel çalışmalar, fonksiyonel gıdaların düzenli tüketiminin enfeksiyon riskinin azalması ve bağışıklık fonksiyonunun iyileşmesi ile ilişkili olabileceğini bildirmektedir (Skenderidou, Leontopoulos, ve Skenderidis, 2025).

1.1.İz Elementler

Çürükten etkilenen ve etkilenmeyen dişlerdeki iz element konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, çürük bulunan dişlerde florür, çinko, demir, bakır, nikel, selenyum ve stronsiyum düzeylerinin daha düşük olduğu; buna karşılık krom, kobalt, kurşun ve kadmiyum konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Gierat-Kucharzewska ve Karasiński, 2006). Florür, mine demineralizasyonunu azaltması, remineralizasyonu teşvik etmesi ve kariyojenik bakterilerin metabolik aktivitesini baskılaması nedeniyle en etkili kariyostatik ajanlardan biri olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra çinko, bakır gibi bazı metal iyonların da oral mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal etkiler gösterebildiği bildirilmektedir. Özellikle çinko bileşiklerinin plak oluşumunu ve diş taşı mineralizasyonunu azaltıcı etkileri nedeniyle çeşitli ağız hijyeni ürünlerinde yaygın olarak kullanıldığı, bakır iyonlarının ise bakteriyel büyümeyi inhibe ederek oral mikrobiyal dengeyi etkileyebildiği belirtilmektedir (Khan ve ark., 2020).

1.2. Çay

Çay, zengin kimyasal bileşimi nedeniyle ağız sağlığı üzerinde potansiyel koruyucu etkiler gösterebilen doğal bir içecektir. Çayın kimyasal yapısı polifenoller, kateşinler, kafein, amino asitler, karbonhidratlar, proteinler, uçucu bileşikler, florür, çeşitli mineraller gibi çok sayıda biyoaktif bileşen içermektedir. Bu bileşenler arasında özellikle polifenoller ve kateşinler oral mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal, antibiyofilm özellikler gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalar, çayın dental çürük oluşumunu önleyici potansiyelinin yalnızca içerdiği florür ile sınırlı olmadığını, aynı zamanda yüksek düzeyde bulunan polifenolik bileşiklere de bağlı olduğunu göstermektedir. Özellikle epigallokateşin gallat (EGCG) gibi kateşin türevlerinin *S. mutans*'ın adezyonunu azaltabildiği, glikoziltransferaz enzim aktivitesini baskılayabildiği ve bakteriyel asit üretimini inhibe ederek kariyojenik sürecin ilerlemesini sınırlayabildiği bildirilmektedir (Ferrazzano ve ark., 2011).

1.3.Kızılıcık

Kızılıcıkta bulunan biyoaktif bileşenler, özellikle proantosiyanidinler, *S. mutans*'ın adezyonunu, asit üretimini ve biyofilm oluşumunu inhibe ederek çürük gelişimini baskılayabilmektedir. Bu nedenle kızılıcık bileşenlerinin potansiyel bir antikaryojenik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Özellikle yüksek moleküler ağırlıklı kızılıcık fraksiyonlarının oral bakterilerin dış yüzeylerine tutunmasını ve bakteriler arası koagregasyon süreçlerini engelleyebildiği, bu nedenle ağız hastalıklarının önlenmesinde, yönetiminde potansiyel biyoaktif ajanlar olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir (Koo ve ark., 2010). Ayrıca klinik bir çalışmada, yüksek moleküler ağırlıklı kızılıcık bileşenleri ile zenginleştirilmiş bir ağız gargarasının 6 hafta (yaklaşık 42 gün) kullanımı sonrasında tükürükteki toplam bakteri sayısında ve *S. mutans* düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (Weiss ve ark., 2004).

1.4.Kakao

Kakaoda bulunan polifenoller, *S. mutans*, *S. sanguinis* gibi oral bakteriler tarafından gerçekleştirilen biyofilm oluşumunu ve asit üretimini azaltabilmektedir, bu sayede kariyojenik sürecin ilerlemesini sınırlayabilmektedir. Ayrıca kakao çekirdeği kabuğu (cocoa bean husk; CBH) özütünün, antibakteriyel ve anti-glikoziltransferaz aktivitelere sahip olduğu ve bu etkiler aracılığıyla dental plak oluşumunu inhibe edebileceği gösterilmiştir (Osawa ve ark., 2001). Bir başka çalışmada ise dört gün boyunca her öğünden önce ve sonra ile gece yatmadan önce CBH özütü içeren etanol ile ağız çalkalamanın, yalnızca %1 etanol ile yapılan çalkalamaya kıyasla plak birikimini ve *S. mutans* sayısını anlamlı düzeyde azalttığı rapor edilmiştir (Matsumoto ve ark., 2004).

1.5.Kahve

İn vitro çalışmalar, kahve ekstraktlarının başlıca çürük etkeni olan *S. mutans*'ın adezyonunu ve biyofilm oluşumunu azaltabildiğini ortaya koymuştur. Bu etkinin, bakteriyel glikoziltransferaz enzimlerinin inhibisyonu ve bakteriyel yüzey adezyonunun bozulması yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Antonio ve ark., 2011). Ayrıca kavrulmuş kahvede oluşan melanoidinlerin antibakteriyel aktivite göstererek plak oluşumunu baskılayabileceği rapor edilmiştir (Daglia ve ark., 2012).

1.6.Elma

Elmada bulunan fenolik bileşikler anti-virülans etki göstermektedir. Yapılan in situ bir çalışmada, fenolik bileşiklerle zenginleştirilmiş elma suyu tüketiminin

plaseboya kıyasla daha az çürük lezyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle elma polifenollerinin mine remineralizasyonunu destekleyebileceği düşünülmektedir (Ferrazzano ve ark., 2011). Sağlıklı yetişkinlerde elma çiğnemenin ağız ortamı üzerindeki etkilerini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışmada ise elma tüketiminin ardından tükürükteki bakteri canlılığında geçici bir azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu durumun çiğneme ile uyarılan tükürük akışı ve mekanik temizleme etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çiğneme sırasında artan tükürük akışı, plak ortamındaki asitlerin tamponlanmasına ve oral pH dengesinin korunmasına katkıda bulunabilmektedir. Bununla birlikte aynı çalışmada elma çiğnemenin dental plak oluşumunu azaltmadığı, aksine plak indeksinde artışa neden olabildiği ve gözlenen antibakteriyel etkinin geçici olduğu; yaklaşık 24 saat içerisinde oral mikrobiyal parametrelerin başlangıç seviyelerine döndüğü gösterilmiştir. Bu bulgular, elmanın çiğneme ile tükürük akışını artırarak kısa süreli bazı olumlu etkiler oluşturabileceğini, ancak yüksek ve sık tüketiminin kariyojenik potansiyeli tamamen ortadan kaldırmadığını göstermektedir (Rubido ve ark., 2018).

1.7.Propolis

Propolis, içerdiği flavonoid ve fenolik bileşikler aracılığıyla *S. mutans*'ın büyümesini, adezyonunu ve biyofilm oluşumunu inhibe ederek belirgin antikaryojenik potansiyel göstermektedir (Moraes ve ark., 2020). Yakın dönemde yayınlanmış bir çalışmada, propolisin kariyojenik bakteriler üzerinde doza bağlı antibakteriyel etki gösterdiği ve plak biyofilmini anlamlı şekilde azalttığı bildirilmektedir; propolisli gargara kullanımının *S. mutans* düzeylerini 9 ay sonunda anlamlı biçimde düşürdüğü gösterilmiştir (Chandrashekaraiyah ve ark., 2025). Ayrıca klinik ve in vitro çalışmaların derlendiği bir araştırmada, propolisin *S. mutans* sayısını azaltmadaki etkinliğinin klorheksidin ile benzerlik gösterebildiği, ayrıca dental plak birikimi ile gingival inflamasyonu azaltma potansiyeline sahip olduğu rapor edilmiştir (Koo ve ark., 2010).

1.8.Alternatif tatlandırıcılar

Alternatif tatlandırıcılar, özellikle fermente edilebilir karbonhidratların yerine kullanıldıklarında dental çürük riskini azaltma potansiyeline sahiptir. Bu etki, bakteriyel asit üretiminin azalması, biyofilm metabolizmasının baskılanması ve remineralizasyonun desteklenmesi ile sağlanmaktadır.

Şeker alkollerini (polioller) olan ksilitol, sorbitol ve eritritol ağız bakterileri tarafından sakkaroza kıyasla çok daha sınırlı olarak fermente edilmektedir. Bu nedenle plak pH'ında kritik düşüş oluşturmazlar ve mine demineralizasyon riskini azaltırlar. Güncel bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında,

özellikle ksilitol ve sorbitol tüketiminin çocuk ve adolesanlarda daimi diş çürüğünü önlemede potansiyel olarak etkili olduğunu bildirmiştir (Luo ve ark., 2024).

Yüksek yoğunluklu tatlandırıcılar (aspartam, sakkarin, sukraloz, steviyol glikozitleri, thaumatin gibi) oral bakteriler tarafından fermente edilememeleri nedeniyle genel olarak non-karyojenik olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, mevcut sistematik derlemeler bu ajanların dental çürüklerin önlenmesine yönelik klinik etkinliğini destekleyen güçlü ve tutarlı kanıtların sınırlı olduğunu göstermektedir (Moynihan ve Kelly, 2014).

1.9.Süt ürünlerindeki biyoaktif peptitler

Kazein fosfopeptitleri (CPP), CPP-ACP kompleksi, glikomakropeptit (GMP) gibi bileşikler süt ürünlerinden türeyen biyoaktif peptitlerdir. Özellikle CPP-ACP kompleksinin mine demineralizasyonunu azaltma, remineralizasyonu artırma, kariyojenik bakterileri baskılayma, plak ortamını modüle etme özelliği sayesinde güçlü antikaryojenik etki gösterdiği bilinmektedir. 2025 yılında yayınlanmış bir çalışma, CPP-ACP içeren preparatların mine mikrosertliğini doza bağlı biçimde artırdığını ve antikaryojenik potansiyel taşıdığını göstermiştir (Akbeyaz ve ark., 2025).

1.10.Probiyotikler

Probiyotikler, ağız mikrobiyotasını modüle ederek ve kariyojenik bakterilerin aktivitesini baskılayarak çürük riskini azaltabilen biyolojik ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Güncel literatür, probiyotiklerin bu etkisini birden fazla mekanizma aracılığıyla gerçekleştirdiğini göstermektedir. Bu mekanizmalar arasında kariyojenik bakterilerin büyümesinin inhibisyonu, antibakteriyel metabolitlerin üretimi, rekabetçi kolonizasyon ve dental biyofilm yapısının modülasyonu yer almaktadır. Ayrıca bazı probiyotik türlerinin S. mutans düzeylerini azaltabildiği ve böylece çürük oluşum riskini düşürebileceği bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2022).

1.10.1. Rekabetçi kolonizasyon: Probiyotikler ağız ortamında diş yüzeyine ve pelikula bağlanarak patojen bakterilerle adezyon rekabetine girmektedir. Bu durum özellikle S. mutans kolonizasyonunu sınırlamaktadır. Sistematik bir derleme, probiyotiklerin kariyojenik bakteri yükünü anlamlı şekilde düşürdüğünü ve bunun başlıca mekanizmasının mikrobiyal rekabet olduğunu bildirmiştir (Zulkapli ve ark., 2025).

1.10.2. Antimikrobiyal bileşik üretimi: Probiyotik mikroorganizmaların sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin önemli bir bölümü, patojen mikroorganizmalara karşı geliştirdikleri antimikrobiyal

mekanizmalardan kaynaklanmaktadır. Birçok probiyotik suş bakteriyosinler, organik asitler, hidrojen peroksit gibi biyolojik olarak aktif metabolitler üreterek patojen bakterilerin büyümesini baskılayabilmektedir. Bu antimikrobiyal bileşikler patojenlerin hücre zarında hasara yol açma, ortam pH'ını düşürme ve oksidatif stres mekanizmalarını tetikleme gibi yollarla mikrobiyal çoğalmayı inhibe etmektedir. Özellikle laktik asit üreten gram-pozitif bakteriler tarafından salgılanan bakteriyosinlerin ve organik asitlerin geniş spektrumlu antimikrobiyal etki gösterebildiği, hidrojen peroksit üretiminin ise mukozal yüzeylerde patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu sınırlamada önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Zavišić ve ark., 2024).

1.10.3. Biyofilm oluşumunun inhibisyonu: Probiyotikler, ekstrasellüler polisakkarit üretimini azaltır, biyofilm matrisini zayıflatır ve patojen ko-agregasyonunu bozar. Bu sayede biyofilm oluşumunu inhibe etmektedir. Deneysel bir çalışmada, probiyotik kombinasyonunun *S. mutans* biyofilmlerini uzaklaştırabildiği ve hayvan modelinde bakteri miktarını %50'den fazla azaltabildiği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2024).

1.10.4. Asit üretiminin azaltılması: Probiyotik mikroorganizmalar, kariyojenik bakterilerin özellikle *S. mutans* gibi türlerin kolonizasyonunu ve metabolik aktivitesini baskılayarak dental biyofilmdeki asit üretimini azaltabilmektedir. Ayrıca probiyotiklerin tükürük bileşimi üzerinde de olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Probiyotikler tükürük pH'ının dengelenmesine katkıda bulunabilir, tükürüğün tamponlama kapasitesini destekleyebilir ve oral ortamın daha nötral bir pH seviyesinde korunmasına yardımcı olabilir. Bu etkiler, oral mikrobiyal dengenin korunmasına katkı sağlayarak dental çürük gelişme riskinin azaltılmasında potansiyel rol oynayabilmektedir (Malavalli ve ark., 2022).

1.10.5. Konak immün yanıtının modülasyonu: Bazı probiyotik suşlar yalnızca mikrobiyal rekabet yoluyla değil, aynı zamanda konak immün yanıtını modüle ederek oral sağlığı destekleyebilmektedir. Özellikle *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* türleri gibi probiyotik mikroorganizmaların mukozal immüniteyi uyararak konak savunma mekanizmalarının güçlenmesine katkıda bulunabildiği bildirilmektedir. Bu bakterilerin mukozal yüzeylerde immün hücre aktivitesini artırabildiği, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokin dengesini düzenleyerek inflamatuvar yanıtı modüle edebildiği ve konak kaynaklı antimikrobiyal peptitlerin üretimini destekleyebildiği gösterilmiştir. Bu immünomodülatör etkiler, patojen mikroorganizmaların oral biyofilm içerisinde kalıcı kolonizasyonunu zorlaştırarak oral mikrobiyal dengenin korunmasına katkıda bulunabilmektedir (Lundtorp-Olsen ve ark., 2024).

10.1.5. *S. mutans* azalması: Randomize kontrollü klinik çalışmalarda, probiyotik kullanımının tükürükteki *S. mutans* düzeyini anlamlı biçimde

azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte probiyotiklerin etkisinin genellikle suş-spesifik olması ve mikroorganizma sayısında azalmanın çoğu zaman geçici olması bir dezavantaj oluşturmaktadır (Uyar ve ark., 2024).

2. Kişiselleştirilmiş Beslenme

Kişiselleştirilmiş beslenme; bireyin genetik yapısı, gen ekspresyon yanıtı, epigenetik profili, bağırsak mikrobiyotası, metabolomik verileri ve klinik parametreleri dikkate alınarak oluşturulan bir beslenme modelidir. Amaç, tek tip diyet önerileri yerine bireysel metabolik yanıtı optimize etmektir.

Obezite, diyabet, kardiyovasküler ve inflamatuvar hastalık gibi birçok alanda klinik uygulama alanına sahip olan kişiselleştirilmiş beslenme oral sağlık alanında da kullanılmaktadır. Oral sağlık kapsamında bu beslenme modeli, mikrobiyotaya ve metabolizmanın karbonhidrat toleransına göre çürük riski yönetimine katkıda bulunmaktadır.

Diyeti çürük risk faktörü olarak tanımlayan bir çalışma, diş hekimliği pratiğinde bireysel diyet değerlendirmesinin ve hastaya özgü danışmanlık yapılmasının çürük riskini azaltma potansiyeline işaret etmektedir (Zanini ve ark., 2024).

Beslenme alışkanlıkları ile dental çürük arasındaki ilişkiyi yaşam boyu perspektifinde inceleyen bir derleme çalışması, birey merkezli ve multidisipliner beslenme stratejilerinin önemine dikkat çekmektedir. Çalışmada özellikle serbest şekerlerin ve fermente karbonhidratların sık tüketiminin dental çürük riskini artırdığı vurgulanmakta, bu nedenle diyetin sistematik olarak değerlendirilmesinin çürük önleme stratejilerinin önemli bir bileşeni olduğu belirtilmektedir. Ayrıca diyetisyenler ve diş hekimleri arasında kurulacak multidisipliner iş birliğinin, bireysel beslenme hedeflerine dayalı daha etkili ve sürdürülebilir çürük önleme yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabileceği ifade edilmektedir (Dimopoulou ve ark., 2023).

3. Mikrobiyota Dostu Beslenme

Mikrobiyota dostu beslenme; bağırsak mikrobiyal kompozisyonunu ve metabolik aktivitesini olumlu yönde modüle etmeyi amaçlayan, liften zengin, prebiyotik ve probiyotik içerikli, düşük ultra-işlenmiş gıda içeren bir beslenme modelidir. Genellikle tam tahıllı besinler, baklagiller, sebze ve meyveler gibi yüksek lifli gıdaların tüketimini; yoğurt, kefir, turşu gibi fermante edilebilir gıdaların kullanımını; çay, kakao, yaban mersini gibi polifenol kaynaklarının tüketimini hedeflemektedir. Tüketilen polifenoller mikrobiyota tarafından metabolize edilmekte ve böylece besinlerin biyoyararlanımları artmaktadır. (Cardona ve ark., 2013).

Mikrobiyota dostu beslenme modelinin obezite, tip 2 diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kardiyovasküler risk üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (Tilg ve Moschen, 2014). Fermente edilebilir lifler, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi destekler. Kısa zincirli yağ asitleri ise bağırsak epitel bariyerini güçlendirir, bu sayede endotoksin geçişini azaltarak inflamasyonu düşürür. Sonuçta metabolik hastalık riski azalır.

Mikrobiyota temelli beslenme yaklaşımları yalnızca intestinal çevreyi değil, aynı zamanda oral mikrobiyotanın kompozisyonunu da etkilemektedir. Liften zengin besinlerin tüketimi, çiğneme stimülasyonu yoluyla tükürük akışını artırarak plak pH'nın dengelenmesine katkıda bulunur. Ayrıca polifenol içeriği yüksek besinler, başlıca karyojenik mikroorganizmalar arasında yer alan *S. mutans*'ın diş yüzeyine adezyonunu azaltabilmektedir. Bununla birlikte mikrobiyota dostu beslenme modeli prebiyotik ve probiyotiklerin kullanımını teşvik ederek oral ekolojik dengeyi sağlamayı hedeflemektedir. Meta-analiz ve derleme çalışmaları, probiyotiklerin oral mikrobiyota üzerinde düzenleyici etkiler gösterebildiğini, bunun sonucunda gingivitis ve dental çürükle ilişkili bazı klinik ve mikrobiyolojik parametrelerde olumlu değişiklikler sağlayabildiğini bildirmektedir (Lundtorp-Olsen ve ark., 2024).

4. Bitki Temelli Beslenme

Bitki temelli beslenme, meyve, sebze, tam tahıl, baklagil, kuruyemiş ve tohumların ağırlıkta olduğu, hayvansal ürünlerin sınırlı veya tamamen dışlandığı bir beslenme modelidir. Bu modelin dental çürük üzerine etkisi tek yönlü değildir; diyet kompozisyonuna bağlı olarak hem koruyucu hem risk artırıcı etkiler gösterebilmektedir. Liften zengin beslenme ve fitokimyasalların antibakteriyal etkisi bu modelin olası koruyucu mekanizmalarıdır.

Birçok bitki kaynaklı bileşik *S. mutans* başta olmak üzere karyojen bakterilere karşı belirgin antibakteriyel aktivite göstermektedir. Ayrıca bazı bitkisel ekstraktların antibakteriyel etkinliğinin klorheksidine yakın olabileceği belirtilmektedir (Tzimas ve ark., 2024).

Kuru meyvelerin sık tüketimi, rafine karbonhidrat ağırlığı ve öğün aralarında sık atıştırma yapma gibi nedenlerle bitki temelli beslenme modeli dental çürük açısından risk oluşturmaktadır. Vejetaryen bireylerde dental erozyon riski de daha yüksek olabilmektedir. Erozyon sonucu gelişen mine yapısının ise dental çürük riskini dolaylı olarak arttırabileceği bildirilmiştir (Azzola ve ark., 2023). Bu beslenme ile birlikte ortaya çıkabilen vitamin D eksikliği sonucunda, alveolar kemiğin ve minenin remineralizasyon kapasitesinde azalma görülebilirken B12 eksikliği sonucunda, mukozal hassasiyet, glossit gibi durumlar gelişebilmektedir (Malin ve ark., 2024).

5. Metabolik/Düşük Glisemik Yük Beslenme

Metabolik/düşük glisemik yük beslenme modeli, karbonhidrat kalitesini (glisemik indeks, GI) ve miktarını (glisemik yük, GL) dikkate alarak gıda alımı sonrası glikoz dalgalanmalarını azaltmayı hedefleyen bir beslenme yaklaşımıdır. Bu yaklaşım, hızlı emilen rafine karbonhidratların alımını sınırlamaktadır. Liften zengin ve kompleks karbonhidratların kullanımını teşvik etmektedir. Bu sayede kan glikozundaki ani yükselmeleri azaltmaktadır. Vücuttaki inflamasyonun düzenlenmesine katkı sağlayan bu model, yüksek şeker maruziyetinin azaltılması ve mikrobiyal ekolojinin dengelenmesi ile ağız sağlığına da etki etmektedir. Güncel klinik çalışmalar, karbonhidrat kalitesinin doğrudan dental plak asiditesini etkilediğini göstermektedir. Yüksek GI'lı nişastalı gıdalar, düşük GI'lı eşdeğerlerine göre daha büyük plak pH düşüşü meydana getirmiştir. Örneğin pH'ı beyaz ekmeğin 1.5 değerinde düşürürken nohut 0.7 değerinde düşürmüştür. Bu durum düşük glisemik yük modelinin, daha az asidik plak ortamı oluşturarak demineralizasyon riskini azaltabileceğini göstermektedir (Atkinson ve ark., 2021).

Düşük glisemik yük yaklaşımı, yavaş fermente olabilen karbonhidrat seçimini desteklemektedir. Yavaş fermente edilebilir karbonhidratlar ise daha az karyojeniktir. Örneğin yayınlanmış bir çalışmada trehaloz, sükroza kıyasla daha az laktik asit üretmiş ve plak pH'ını kritik seviyeye düşürmemiştir. Böylece deneysel çürük skorları azalmıştır (Neta ve ark., 2000)

Karbonhidratların miktarını ve emilim hızını modüle ederek dental çürük riskini etkileyen metabolik beslenme modeli, karbonhidrat kalitesinin çürük patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

6. Zaman Kısıtlı Beslenme

Zaman kısıtlı beslenme, günlük enerji alımını azaltmadan, yalnızca yemek yenilen zaman aralığını daraltmayı amaçlayan bir aralıklı oruç modelidir. Genellikle bireyler gün içinde 4–12 saatlik bir beslenme penceresi kullanır ve geri kalan sürede kalori almaz.

En yaygın zaman kısıtlı beslenme modeli: 16 saat açlık / 8 saat beslenme (16:8). Bu beslenmenin amacı sirkadiyen ritme uyum, metabolik iyileşme ve inflamasyonun azaltılmasıdır. Beslenme modelinde kalori kısıtlaması zorunlu kılınmamaktadır.

Dental çürük patogenezinde en kritik faktörlerden biri fermente karbonhidrat maruziyetinin sıklığıdır. Zaman kısıtlı beslenme modelinde günlük atıştırma sayısı azalır, oral pH'ın asidik kalma süresi kısalmıştır. Biyofilm bakterilerinin asit üretimi için gereken substrat erişimi de azaldığından dental çürük riski düşer.

Bununla birlikte yeme paternleri mikrobiyal kompozisyonu şekillendirebilmekte ve zaman kısıtlaması mikrobiyota üzerinde anlamlı değişiklikler oluşturabilmektedir (Minnebo ve ark., 2023). Ancak bazı çalışmalar zaman kısıtlı beslenme modelinin olumsuz intraoral etkilerine de dikkat çekmektedir; yeme süresinin kısalması sonucunda çiğnemenin azalacağını ve sonuç olarak tükürük akışında düşüş yaşanacağını belirtmektedir. Gelişen kserostomi ile birlikte dental çürük riskinde artış görülebilmektedir. Aynı zamanda uzamış açlık ile birlikte yoğun karbonhidratlı tek öğün beslenme, tükürük pH'ını asidik yöne kaydırabilmekte ve mine demineralizasyonu kolaylaşabilmektedir (Straczek ve ark., 2023).

Zaman kısıtlı beslenme modeli üzerine yapılan bazı çalışmalar, enerji alımının belirli zaman aralıklarıyla sınırlandırılmasının sistemik inflamatuvar belirteçlerde azalma ile ilişkili olabileceğini ve bu durumun periodontal dokular üzerinde de olumlu yansımalar oluşturabileceğini bildirmektedir. İnflamatuvar yanıtın azalmasıyla birlikte gingival dokularda görülen inflamasyonun da hafifleyebileceği ve periodontal sağlığın desteklenebileceği öne sürülmektedir (Cignarelli ve ark., 2018).

7. Dijital Destekli Beslenme

Dijital destekli beslenme modeli, bireylerin besin alımını, yeme davranışlarını ve beslenmeye bağlı sağlık risklerini dijital teknolojiler aracılığıyla izleyen, analiz eden modern bir beslenme yaklaşımıdır. Bu modelde mobil uygulamalar, giyilebilir cihazlar, sensör teknolojileri ve yapay zekâ temelli analiz sistemleri kullanılarak bireylerin beslenme verileri sürekli olarak takip edilebilmekte ve kişiye özgü geri bildirimler oluşturulabilmektedir. Böylece klasik beslenme danışmanlığı veri temelli ve sürekli izleme odaklı bir yapıya dönüşmektedir. Dijital sağlık platformları aracılığıyla toplanan beslenme verilerinin algoritmalarla analiz edilmesi, bireylerin diyet kalitesinin değerlendirilmesine, şeker tüketimi gibi risk faktörlerinin izlenmesine ve sağlık farkındalığının artırılmasına katkı sağlayabilmektedir (Goh ve ark., 2024).

8. Sürdürülebilir Beslenme

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre sürdürülebilir diyetler; düşük çevresel etkiye sahip olan, gıda ve beslenme güvenliğini destekleyen ve hem günümüz hem de gelecek nesiller için sağlıklı yaşamı teşvik eden beslenme modelleri olarak tanımlanmaktadır. Bu diyetler aynı zamanda biyolojik çeşitliliği ve ekosistemleri koruyan, kültürel olarak kabul edilebilir, ekonomik olarak erişilebilir, beslenme açısından yeterli ve güvenli gıdaları içeren bir yaklaşımı ifade etmektedir. Bu nedenle sürdürülebilir beslenme yalnızca bireysel sağlık açısından değil, aynı zamanda çevresel sürdürülebilirliği

ve gezegen sağlığını da gözeten bütüncül bir beslenme modeli olarak değerlendirilmektedir (FAO & WHO, 2019).

Birleşmiş Miller Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) nerilerine göre sürdürülebilir beslenme, bitki temelli besinlerin ağırlıkta olduğu, hayvansal gıdaların özellikle kırmızı ve işlenmiş etin azaltıldığı bir yaklaşımdır. Yaklaşım hem çevreci hem de bireysel olarak yeterli ve dengeli beslenmeyi şart koşmaktadır. Bu model yerel ve mevsiminde gıda tercihlerini teşvik etmektedir. Böylece taşıma kaynaklı karbon ayak izi azalır ve yerel ekonomi desteklenir.

Sürdürülebilir beslenme ve sağlık ilişkisine yönelik çok az sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle ekonomik açıdan alım gücü düşük bireylerin sürdürülebilir tarımla üretilen besinlere erişiminin kısıtlı olması, sürdürülebilir diyetin devamlılığını olumsuz etkileyebilmektedir. Bununla birlikte sürdürülebilir beslenme ilkelerinde hayvansal kaynaklı yiyeceklerin sınırlanması, uzun dönemde demir, çinko ve B12 eksikliğini arttırabilmektedir.

Sürdürülebilir beslenme modeli, rafine şeker tüketiminin azaltılması ve işlenmemiş gıdaların tercih edilmesi nedeniyle dental çürük riskinin azaltılmasına katkı sağlayabilecek bir beslenme yaklaşımları olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte bazı bitkisel gıdaların tüketim sıklığı ve fiziksel özellikleri ağız sağlığı üzerinde farklı etkiler oluşturabilmektedir. Özellikle kuru meyveler ve doğal şeker içeriği yüksek bazı bitkisel ürünler yapışkan özellikleri nedeniyle diş yüzeylerinde daha uzun süre kalabilmekte ve kariyojenik bakteriler için uygun bir substrat sağlayabilmektedir. Ayrıca asidik meyve ve içeceklerin sık tüketimi oral ortamın pH dengesini etkileyerek mine demineralizasyonu ve dental erozyon riskinin artmasına neden olabilmektedir (Takahashi ve Nyvad, 2011).

Diş Dostu Logolar

Günümüzde beslenme ve ağız sağlığı ilişkisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte gıda etiketleme sistemleri de dental çürük nleme stratejilerinin bir parçası haline gelmiştir. “Toothfriendly” veya “Happy Tooth” logosu, diş sağlığı açısından güvenli olduğu bilimsel olarak gösterilmiş gıdaları tanımlamak amacıyla geliştirilen uluslararası bir kalite işaretidir. rnler intaroral plak pH telemetri testi ile değerlendirilir ve plak pH değerı, kritik demineralizasyon eşiği olan 5.7'nin altına düşmez ise üründe diş dostu logosu kullanılabilir. Bu nedenle logo genellikle sakkaroz içermeyen ve polioller gibi fermente edilemeyen tatlandırıcılar içeren ürünlerde görülmektedir. Bu tür etiketleme sistemleri, tüketicilerin kariyojenik gıdalar ile diş dostu alternatifleri ayırt etmesini kolaylaştırarak diyet temelli çürük nleme yaklaşımlarına katkı sağlamaktadır.

SONUÇ

Geçmişten günümüze farklı beslenme modelleri gelişmiş olsa da modern yaşamın getirdiği pratik ve hızlı tüketim alışkanlıkları bizleri sıklıkla işlenmiş ve hazır gıdalara yönlendirebilmektedir. Bununla birlikte, daha sağlıklı besin tercihleri yapmak bireysel farkındalığımız ve bilinçli seçimlerimizle mümkündür. Beslenme alışkanlıkları yalnızca genel sağlık durumunu değil, aynı zamanda ağız sağlığını da doğrudan etkilemektedir. Sindirimin başlangıç noktası olan intraoral ortamın korunması, sistemik sağlığın sürdürülmesinde önemli bir kilit rol oynamaktadır. Bu koruma yalnızca tüketilen besinlerin türüyle değil, aynı zamanda tüketim sıklığı ve tüketim şekliyle de yakından ilişkilidir. Bu nedenle beslenme alışkanlıklarının doğru yönlendirilmesi ve ağız sağlığını destekleyen besin seçimlerinin teşvik edilmesi, dental çürüklerin önlenmesinde etkili ve sürdürülebilir bir koruyucu yaklaşımdır.

KAYNAKÇA

- Adler, C. J., Dobney, K., Weyrich, L. S., Kaidonis, J., Walker, A. W., Haak, W., Bradshaw, C. J., Townsend, G., Sołtysiak, A., Alt, K. W., Parkhill, J., & Cooper, A. (2013). Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the Neolithic and Industrial revolutions. *Nature Genetics*, 45(4), 450–455.
<https://doi.org/10.1038/ng.2536>
- Akbeyaz Şivet, E., & Kargül, B. (2025). Remineralization of artificial caries lesions using casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate containing probiotic lozenge: An in vitro study. *BMC Oral Health*, 25, 1086.
<https://doi.org/10.1186/s12903-025-06352-0>
- Antonio, A. G., Moraes, R. S., Perrone, D., Maia, L. C., & Santos, K. R. N. (2011). Species, roasting degree and decaffeination influence the antibiofilm activity of coffee against *Streptococcus mutans*. *Food Chemistry*, 129(3), 1027–1030. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.05.052>
- Atkinson, F. S., Khan, J. H., Brand-Miller, J. C., & Eberhard, J. (2021). The impact of carbohydrate quality on dental plaque pH: Does the glycemic index of starchy foods matter for dental health? *Nutrients*, 13(8), 2711.
<https://doi.org/10.3390/nu13082711>
- Azzola, L. G., Fankhauser, N., & Srinivasan, M. (2023). Influence of the vegan, vegetarian and omnivore diet on the oral health status in adults: A systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Dentistry*, 24(1), 43–44. <https://doi.org/10.1038/s41432-023-00853-z>
- Benzian, H., Watt, R., Makino, Y., Stauf, N., & Varenne, B. (2022). WHO calls to end the global crisis of oral health. *The Lancet*, 400, 1909–1910.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02322-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02322-4)
- Cardona, F., Andrés-Lacueva, C., Tulipani, S., Tinahones, F. J., & Queipo-Ortuño, M. I. (2013). Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(8), 1415–1422.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.05.001>
- Chandrashekaraiyah, P., Benzigar, R., Shivananjan, R., Arockiam, S., Nandhini, N., & Ulaganathan, S. (2025). Comparative evaluation of propolis, fluoride and probiotic mouthwashes on *Streptococcus mutans* and oxidative stress in fixed orthodontic patients: A triple-blind randomized controlled trial with 9-month follow-up. *International Orthodontics*, 23(4), 101017.
<https://doi.org/10.1016/j.ortho.2025.101017>
- Cignarelli, A., Genchi, V. A., Caruso, I., Natalicchio, A., Perrini, S., & Laviola, L. (2018). Intermittent fasting and metabolic health: From religious fast to time-restricted feeding. *Nutrients*, 10(10), 1586.
<https://doi.org/10.3390/nu10101586>

- Daglia, M., Papetti, A., Gregotti, C., Berte, F., & Gazzani, G. (2012). In vitro antimicrobial and antiadhesive activity of coffee against oral bacteria. *Current Pharmaceutical Design*, 18(34), 5530–5539. <https://doi.org/10.2174/138161212803523635>
- Dimopoulou, M., Antoniadou, M., Amargianitakis, M., Gortzi, O., Androutsos, O., & Varzakas, T. (2023). Nutritional factors associated with dental caries across the lifespan: A review. *Applied Sciences*, 13(24), 13254. <https://doi.org/10.3390/app132413254>
- FAO, & WHO. (2019). *Sustainable healthy diets: Guiding principles*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations.
- Ferrazzano, G. F., Amato, I., Ingenito, A., Zarrelli, A., & Pinto, G. (2011). Plant polyphenols and their anti-cariogenic properties. *Molecules*, 16(2), 1486–1507. <https://doi.org/10.3390/molecules16021486>
- Gierat-Kucharzewska, B., & Karasiński, A. (2006). Influence of chosen elements on the dynamics of the cariogenic process. *Biological Trace Element Research*, 111(1–3), 53–62. <https://doi.org/10.1385/BTER:111:1:53>
- Goh, J., Lim, R., Ng, C., & Müller-Riemenschneider, F. (2024). Digital health technologies for dietary assessment and personalized nutrition: A review of mobile applications and wearable systems. *Nutrients*, 16(2), 310. <https://doi.org/10.3390/nu16020310>
- Humphrey, L. T., De Groote, I., Morales, J., Barton, N., Collcutt, S., Bronk Ramsey, C., & Bouzouggar, A. (2014). Earliest evidence for caries and exploitation of starchy plant foods in Pleistocene hunter-gatherers from Morocco. *PNAS*, 111(3), 954–959. <https://doi.org/10.1073/pnas.1318176111>
- Khan, M. A., et al. (2020). The role of copper and zinc in the prevention of dental caries: A systematic review. *Biological Trace Element Research*, 196(2), 353–362.
- Koo, H., Duarte, S., Murata, R. M., Scott-Anne, K., Gregoire, S., Watson, G. E., & Singh, A. P. (2010). Influence of natural compounds on the virulence of *Streptococcus mutans* and dental biofilm formation. *Caries Research*, 44(2), 116–126. <https://doi.org/10.1159/000282773>
- Lanfranco, L. P., & Eggers, S. (2012). Caries through time: An anthropological overview. In S. S. Shishniashvili (Ed.), *Contemporary approach to dental caries* (pp. 1–34). InTech.
- Lundtorp-Olsen, C., Markvart, M., Twetman, S., & Belstrøm, D. (2024). Effect of probiotic supplements on the oral microbiota: A narrative review. *Pathogens*, 13(5), 419. <https://doi.org/10.3390/pathogens13050419>
- Luo, B. W., Liang, N. L., Townsend, J. A., Lo, E. C. M., Chu, C. H., & Duangthip, D. (2024). Sugar substitutes on caries prevention in permanent teeth among

- children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 146, 105069. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2024.105069>
- Malavalli, A., Kumar, S., & Basavaraj, P. (2022). Role of probiotics in the prevention of dental caries: A systematic review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 12(1), 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2021.11.003>
- Malin, A. J., Lesseur, C., Busgang, S. A., & Trasande, L. (2024). Plant-based diets and micronutrient adequacy: Implications for human health. *Nutrients*, 16(3), 452. <https://doi.org/10.3390/nu16030452>
- Matsumoto, M., Tsuji, M., Sasaki, H., Nakano, K., & Ooshima, T. (2004). Cariostatic effect of cacao bean husk extract in vivo. *Archives of Oral Biology*, 49(9), 723–728. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2004.04.004>
- Minnebo, Y., De Paepe, K., Raes, J., & Van de Wiele, T. (2023). Eating patterns contribute to shaping the gut microbiota. *FEMS Microbiology Ecology*, 99(12), fiad149. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiad149>
- Moraes, R. S., Zanin, I. C. J., Gonçalves, R. B., & Bergamaschi, C. C. (2020). Brazilian propolis: Antibacterial activity against *Streptococcus mutans* and inhibition of biofilm formation. *Journal of Applied Microbiology*, 128(3), 883–892. <https://doi.org/10.1111/jam.14541>
- Moynihan, P. J., & Kelly, S. A. M. (2014). Effect on caries of restricting sugars intake: Systematic review to inform WHO guidelines. *Journal of Dental Research*, 93(1), 8–18. <https://doi.org/10.1177/0022034513508954>
- Neta, T., Takada, K., & Hirasawa, M. (2000). Low-cariogenicity of trehalose as a substrate. *Journal of Dentistry*, 28(8), 571–576. [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(00\)00038-5](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(00)00038-5)
- Osawa, K., Miyazaki, K., Shimura, S., Okuda, J., Matsumoto, M., & Ooshima, T. (2001). Identification of cariostatic substances in cacao bean husk. *Journal of Dental Research*, 80(11), 2000–2004. <https://doi.org/10.1177/00220345010800110901>
- Rubido, S., García-Caballero, L., Abeleira, M. T., Limeres, J., García, M., & Diz, P. (2018). Effect of chewing an apple on dental plaque removal and on salivary bacterial viability. *PLOS ONE*, 13(7), e0199812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199812>
- Sedghi, L. M., Bacino, M., & Kapila, Y. L. (2021). The oral microbiome and dental caries: A review. *Microorganisms*, 9(4), 845. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040845>
- Skenderidou, I., Leontopoulos, S., & Skenderidis, P. (2025). Functional food ingredients enhancing immune health: A systematic review. *International*

Journal of Molecular Sciences, 26(17), 8408.

<https://doi.org/10.3390/ijms26178408>

- 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>
- Tilg, H., & Moschen, A. R. (2014). Microbiota and diabetes: An evolving relationship. *Gut*, 63(9), 1513–1521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928>
- Tzimas, K., Antoniadou, M., Varzakas, T., & Voidarou, C. (2024). Plant-derived compounds: A promising tool for dental caries prevention. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(6), 5257–5290. <https://doi.org/10.3390/cimb46060315>
- Wang, X., Chen, H., Hou, R., Chen, X., & Gao, H. (2023). Effect of dietary patterns on dental caries among adolescents. *BMC Oral Health*, 23(1), 845. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03566-y>
- Weiss, E. I., Lev-Dor, R., Sharon, N., & Ofek, I. (2004). Inhibiting interspecies coaggregation of plaque bacteria with a cranberry juice constituent. *Journal of the American Dental Association*, 135(10), 1417–1422.
- White, G. E. (2015). Diet, dental caries and other degenerative diseases. *Journal of Oral Biosciences*, 2(2), 6–10.
- Xu, X., Zhou, X. D., & Wu, C. D. (2022). Tea catechins and their effects on oral pathogens and dental caries. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5400. <https://doi.org/10.3390/ijms23105400>
- Zanini, M., Clerc, M., Azogui-Levy, S., & Tenenbaum, A. (2024). Therapeutic patient education and eating habits: A challenge in caries disease. *Dentistry Journal*, 12(10), 322. <https://doi.org/10.3390/dj12100322>
- Zavišić, G., Petrović, T., Golić, N., & Topisirović, L. (2024). Antimicrobial mechanisms of probiotic bacteria and their potential applications. *Microorganisms*, 12(1), 85. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010085>
- Zhang, Q., Wu, Y., Fei, X., & Zhang, Y. (2022). The role of probiotics in the prevention of dental caries: A systematic review. *Nutrients*, 14(2), 393. <https://doi.org/10.3390/nu14020393>
- Zhang, J., Wang, Q., & Duan, Z. (2024). Preventive effects of probiotics on dental caries in vitro and in vivo. *BMC Oral Health*, 24, 915. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04703-x>
- Zulkapli, R., Sabirin, F., Salleh, A. N., Zulaidi, N. Z. F., Rahim, I. N. A., & Aziz, M. N. M. (2025). The role of probiotics in modulating cariogenic bacteria and oral health outcomes. *The Saudi Dental Journal*.



BÖLÜM 66

Travmatize Açık Apeksli İmmatür Daimi Dişlerde Rejeneratif Endodontik Tedavi: Kanıtlar ve Klinik Yaklaşım

Rana Bilici Köse¹ & Sinem Sönmez Aydın²

1. Giriş

Dental travmalar, özellikle çocukluk ve adölesan dönemde sık görülen ve önemli klinik sonuçlar doğurabilen yaralanmalardır. Travmatik dental yaralanmaların yüksek prevalansı, bu olguların güncel klinik pratiğinde önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir (Tysiáč-Mišta et al., 2025). Kök gelişimi tamamlanmamış daimi dişlerde travmaya bağlı pulpa hasarı; pulpa nekrozu, kök gelişiminin durması ve ince dentin duvarlarına bağlı yapısal zayıflık gibi daha karmaşık sonuçlara neden olabildiğinden, bu dişlerin tedavisi özel bir yaklaşım gerektirir. Bu bağlamda rejeneratif endodontik tedavi, enfeksiyon kontrolünün yanında kök gelişiminin devamını desteklemeyi ve dişin uzun dönem prognozunu iyileştirmeyi amaçlayan güncel bir tedavi seçeneği olarak dikkat çekmektedir (Li et al., 2023; Kahler et al., 2024).

Kök gelişimi henüz tamamlanmamış daimi dişlerde açık apeks varlığı, geniş kanallar ve ince dentin duvarları, travma sonrası gelişen pulpal hasarın sonuçlarını daha karmaşık hale getirmektedir. Pulpa canlılığının kaybı bu dişlerde yalnızca enfeksiyon gelişimine değil, aynı zamanda kök gelişiminin durmasına ve dişin yapısal olarak daha zayıf hale gelmesine de neden olabilmektedir (Gill, Mittal, Kumar, & Keshav, 2024). Bu nedenle travmatize immatür daimi dişlerin tedavisinde amaç, yalnızca mevcut patolojinin kontrol altına alınması değil, aynı zamanda dişin uzun dönem prognozunun korunması olmalıdır (Stefanidou et al., 2024; Kahler et al., 2024).

Açık apeksli nekrotik immatür daimi dişlerin tedavisinde uzun yıllardır kalsiyum hidroksit ile apeksifikasyon ve mineral trioksit agregat (MTA) gibibiyoseramik materyallerle apikal bariyer oluşturulmasına dayanan yaklaşımlar kullanılmaktadır (Guerrero et al., 2018; Gill et al., 2024). Bununla birlikte bu yaklaşımlar, apikal kapanmanın sağlanmasına katkıda bulunsa da kök gelişiminin devamı ve kök yapısının güçlenmesi açısından sınırlı kalabilmektedir. Bu nedenle rejeneratif endodontik tedavi, immatür daimi dişlerde yalnızca enfeksiyon kontrolünü değil, aynı zamanda daha elverişli bir biyolojik ve yapısal iyileşme ortamı oluşturmayı hedefleyen güncel bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır (Alothman et al., 2024). Bu bölümde, travmatize

¹ Bağımsız Araştırmacı, ORCID: 0000-0003-0196-2001

² Aydın Ağız ve Diş sağlığı Merkezi, ORCID: 0000-0001-7672-7239

açık apeksli immatür daimi dişlerde rejeneratif endodontik tedavinin güncel yeri; mevcut kanıtlar, klinik protokoller ve karar verme süreci çerçevesinde ele alınacaktır.

2. Travmanın İmmatür Daimi Dişlerde Pulpaya Etkileri

Travmatik dental yaralanmalar, immatür daimi dişlerde yalnızca sert doku bütünlüğünü değil, pulpa, periodontal ligament ve apikal gelişimle ilişkili dokuları da etkileyebilen kompleks biyolojik sonuçlara yol açabilmektedir. Yaralanmanın tipi ve şiddeti, nörovasküler yapılar ile apikal bölgedeki hasarın derecesini belirleyerek pulpal iyileşme, geçici duyuşsal yanıt kaybı veya pulpa nekrozu gibi farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Gartshore, Haq, & Djemal, 2025). Kök gelişimi devam eden dişlerde bu etkiler, yalnızca mevcut pulpal durumun değil, aynı zamanda kök gelişiminin ve uzun dönem tedavi planlamasının da değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Wang et al., 2025).

Konküzyon ve subluksasyon yaralanmaları genellikle daha hafif destek dokusu travmaları olarak kabul edilse de bu olgularda pulpal yanıt her zaman tamamen olumlu seyretmeyebilir. İmmatür daimi dişlerde açık apeks varlığı ve daha yüksek revaskülarizasyon potansiyeli nedeniyle pulpa iyileşmesi daha olası olmakla birlikte, travma sonrası erken dönemde görülen negatif duyarlılık testleri kalıcı pulpa nekrozu anlamına gelmeyebilir (R. Huang et al., 2024). Bununla birlikte, konküzyon ve subluksasyon olgularında da zaman içinde pulpa nekrozu ve diğer sekeller gelişebildiğinden, bu dişlerin klinik ve radyografik olarak dikkatle izlenmesi gerekir (Pedrini et al., 2018).

Ekstrüviz, lateral ve intrüviz lüksasyon yaralanmalarında ise apikal nörovasküler yapılar daha ciddi biçimde etkilenebildiğinden, pulpal prognoz genellikle daha dikkatli değerlendirme gerektirir. Bu yaralanmalarda dişin yer değiştirmesi, apikal dolaşımın bozulmasına ve özellikle daha şiddetli deplasman varlığında pulpa nekrozu riskinin artmasına yol açabilmektedir. İmmatür daimi dişlerde açık apeks nedeniyle revaskülarizasyon potansiyeli daha yüksek olsa da yaralanmanın şiddeti arttıkça ve destek dokulara verilen hasar derinleştikçe iyileşme olasılığı azalabilmektedir. Bu nedenle lüksasyon yaralanmaları sonrası pulpal yanıt, travmanın tipi kadar deplasmanın derecesi ve eşlik eden yaralanmalar dikkate alınarak değerlendirilmelidir (Gartshore et al., 2025; R. Huang et al., 2024).

Avülsiyon, immatür daimi dişlerde pulpal ve periodontal açıdan en ağır travmatik yaralanmalardan biri olup, dişin tamamen alveol soket dışına çıkması nedeniyle pulpal dolaşımın ani ve tam olarak kesilmesine yol açar. İmmatür dişlerde açık apeks, revaskülarizasyon açısından bir avantaj sağlayabilse de; periodontal ligament hücrelerinin canlılığı, ekstraoral ortamda kalma süresi ve dişin saklandığı ortam prognozu belirgin biçimde etkiler. Ayrıca bu yaralanma yalnızca pulpayı değil, apikal bölgeyle ilişkili yapıları ve kök gelişimini de

olumsuz etkileyebildiğinden, avülse dişler daima dikkatli değerlendirilmelidir (Fouad et al., 2020; Rivera-Pimentel et al., 2024).

Kuron kırıkları, komplike kuron kırıkları ve kök kırıklarında pulpal yanıt, travmanın pulpayla doğrudan ilişkisine ve vasküler bütünlüğün ne ölçüde korunduğuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Pulpa ekspozu içermeyen kuron kırıklarında pulpa vitalitesi çoğu zaman korunabilirken, komplike kuron kırıklarında prognoz; ekspozun büyüklüğü, kontaminasyon süresi ve eşlik eden lüksasyon yaralanmalarına göre etkilenmektedir (Bourguignon et al., 2020; Radwanski et al., 2022). İmmatür daimi dişlerde travmatik pulpa ekspozuna rağmen iyileşme kapasitesinin yüksek olması, vital pulpa tedavilerinin önemini artırmaktadır. Kök kırıklarında ise pulpal sonuçlar kırık hattının yeri, fragmanların yer değiştirme derecesi ve apikal kanlanmanın sürdürülüp sürdürülmemesine bağlı olup, her olgu pulpa nekrozu ile sonuçlanmamaktadır (Bourguignon et al., 2020).

Travma sonrası pulpa durumunun değerlendirilmesi, özellikle immatür daimi dişlerde, klinik olarak güç olabilir. Travmanın hemen ardından alınan negatif duyarlılık testi sonuçları her zaman pulpa nekrozunu göstermeyebilir; çünkü geçici nörovasküler hasar, pulpal kan akımındaki azalma ve açık apeks varlığı test yanıtlarını etkileyebilir (R. Huang et al., 2024; Wang et al., 2025). Bu nedenle pulpa değerlendirmesi tek bir muayene bulgusuna dayandırılmamalı; klinik bulgular, radyografik inceleme ve takip muayeneleri birlikte yorumlanmalıdır (Fouad et al., 2020; R. Huang et al., 2024). Özellikle immatür daimi dişlerde, iyileşme potansiyeli ile olası geç pulpal komplikasyonların birlikte değerlendirilmesi, uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (Wang et al., 2025).

Açık apeks varlığı, immatür daimi dişlerde travma sonrası vitalite kaybının klinik önemini artıran temel faktörlerden biridir. Kök gelişimi devam eden bu dişlerde pulpa nekrozu, dentin birikiminin ve apikal gelişimin sürmesini engelleyerek kısa kök, ince dentin duvarları ve kırılabilir bir kök yapısının ortaya çıkmasına neden olabilir. Geniş kanal boşluğu ve apikal konstrüksiyonun yetersizliği, bu dişlerde endodontik tedavinin gerçekleştirilmesini teknik olarak güçleştirebilir, zayıf kök yapısı da uzun dönem prognozu olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle travmatize immatür daimi dişlerde açık apeks, yalnızca anatomik bir özellik olarak değil, tedavi hedeflerini ve prognozu doğrudan belirleyen klinik bir durum olarak değerlendirilmelidir (Fouad et al., 2020; Gill et al., 2024).

Sonuç olarak, travmanın tipi ve şiddeti, immatür daimi dişlerde pulpal yanıtın yönünü belirleyen temel unsurlardır; ancak bu yanıt yalnızca vitalitenin korunup korunmamasıyla sınırlı değildir. Kök gelişimi devam eden dişlerde travmaya bağlı pulpal hasar, aynı zamanda kök maturasyonu, apikal gelişim ve dişin uzun dönem prognozu üzerinde de belirleyici olabilmektedir. Bu nedenle travmatize immatür daimi dişlerin yönetiminde biyolojik iyileşme potansiyelinin ve

gelişimsel gereksinimlerin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Bu çerçevede, açık apeksli nekrotik immatür daimi dişlerde yıllar içinde benimsenen geleneksel tedavi yaklaşımlarının anlaşılması açısından da temel oluşturmaktadır (Fouad et al., 2020; Gill et al., 2024).

3. Geleneksel Tedavi Seçeneklerine Tarihsel Bakış

Açık apeksli nekrotik immatür daimi dişlerin tedavisinde geleneksel yaklaşım, uzun yıllar boyunca apeksifikasyona dayanmıştır. Kalsiyum hidroksit ile apeksifikasyon, kök ucunda sert doku bariyeri oluşumunu teşvik ederek kanal dolgusuna olanak sağlaması nedeniyle tarihsel olarak yaygın biçimde kullanılmıştır; ancak bu yöntemin çoğu zaman uzun tedavi süresi, çoklu seans gereksinimine bağlı olarak koronal sızdırmazlığın sürdürülmesinde güçlük ve yeniden enfeksiyon riski gibi dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca uzun süreli kalsiyum hidroksit uygulamasının dentin yapısını olumsuz etkileyebileceği ve kök kırığı riskini artırabileceği de bildirilmiştir (Gill et al., 2024; Guerrero et al., 2018).

MTA ve diğer kalsiyum silikat esaslı biyoseramik materyallerle uygulanan apikal bariyer tekniği, çok seanslı kalsiyum hidroksit apeksifikasyonuna kıyasla tedavi süresini kısaltması gibi sebeplerle önemli bir alternatif olarak öne çıkmıştır. Bu yaklaşımda amaç, yapay bir apikal bariyer oluşturarak kanal dolgusunu kontrol altına almak ve periapikal iyileşmeyi desteklemektir; bu nedenle özellikle çok seanslı kalsiyum hidroksit apeksifikasyonuna kıyasla daha pratik bir seçenek olarak kabul edilmektedir (Alsayed Tolibah et al., 2025; Gill et al., 2024).

Bununla birlikte gerek kalsiyum hidroksit ile apeksifikasyon gerekse MTA/biyoseramik apikal bariyer teknikleri, esas olarak apikal kapanma ve enfeksiyon kontrolüne odaklanmakta; kök uzunluğunun artışı ve dentin duvarlarının kalınlaşması gibi gelişimsel hedefleri sınırlı ölçüde karşılayabilmektedir. Bu nedenle geleneksel tedaviler, dişin ağızda tutulmasını ve apikal kapanmayı sağlayabilse de, immatür daimi dişin biyolojik gelişim potansiyelini sürdürme açısından yetersiz kalabilmekte ve rejeneratif endodontik tedavinin gündeme gelmesinin başlıca nedenlerinden birini oluşturmaktadır (Gill et al., 2024).

4. Rejeneratif Endodontik Tedavinin Biyolojik Temelleri

Rejeneratif endodontik tedavinin biyolojik temeli, apikal bölgenin sahip olduğu iyileşme ve gelişim potansiyeline dayanmaktadır. Apikal papilla, kök gelişiminin sürdürülmesinde rol oynayan, hücresel açıdan zengin bir doku olarak kabul edilmektedir (Liu, Gao, & He, 2023). Pulpa dokusu hasar görse bile, apikal papillanın korunabildiği durumlarda kök gelişiminin devamına katkı sağlayabilecek biyolojik bir potansiyel varlığını sürdürdüğü bildirilmektedir (Dos Reis-Prado et al., 2025). Bu nedenle apikal bölgedeki dokuların canlılığının

korunması, rejeneratif endodontik tedavinin biyolojik dayanağını oluşturan temel unsurlardan biri olarak değerlendirilmektedir (Kyaw et al., 2025).

Apikal papillada bulunan kök hücreler, özellikle apikal papilla kök hücreleri (Stem Cells from the Apical Papilla, SCAP), yüksek proliferasyon kapasiteleri ve çok yönlü farklılaşma özellikleri nedeniyle rejeneratif endodontik tedavinin en önemli hücresel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. SCAP'ın odontoblast-benzeri hücrelere farklılaşabilmesi ve sert doku oluşumuna katkı sağlayabilmesi, kök gelişiminin sürdürülmesi açısından bu hücre grubunu özellikle önemli kılmaktadır (Huang et al., 2025). Bu biyolojik yaklaşım aynı zamanda doku mühendisliğinin üç temel bileşeni olan hücre, iskele ve sinyal molekülleri üzerine kuruludur (Allothman et al., 2024). Klinik uygulamada hücre kaynağı çoğunlukla periapikal dokulardan sağlanırken, kanal içinde oluşturulan kan pıhtısı veya trombosit türevi materyaller iskele görevi görmektedir; dentin matriksinden salınan büyüme faktörleri ve diğer biyoaktif sinyaller ise hücresel göç, proliferasyon ve farklılaşmayı desteklemektedir (Allothman et al., 2024; Farjaminejad et al., 2025).

Bununla birlikte, revaskülarizasyon, revitalizasyon ve rejenerasyon terimleri literatürde her zaman aynı anlamda kullanılmamaktadır. Revaskülarizasyon, kanal içine yeniden damar girişini tanımlayan daha sınırlı bir kavram olarak değerlendirilirken, revitalizasyon kanal boşluğunda yeniden canlı doku varlığının sağlanmasını ifade etmektedir. Rejenerasyon ise ideal olarak pulpa-dentin kompleksinin yapı ve işlev bakımından yeniden oluşmasını tanımlayan daha kapsamlı bir kavramdır (Wei et al., 2022). Bu nedenle günümüzde klinikte "rejeneratif" olarak tanımlanan birçok uygulamanın, histolojik açıdan tam rejenerasyondan çok tamir veya canlı doku ile yeniden dolum niteliği taşıyabileceği kabul edilmektedir (Lin & Kahler, 2017; Shi, Hu, Jiang, & Mao, 2025).

5. Tanı ve Vaka Seçim Kriterleri

Travmatize immatür daimi dişlerde tanı ve vaka seçimi, rejeneratif endodontik tedavinin başarısını belirleyen temel aşamalardan biridir. Bu dişlerde travma sonrası erken dönemde alınan duyarlılık testi sonuçları tek başına pulpa nekrozu tanısı koydurucu olmayabileceğinden, tanı; klinik semptomlar, renk değişikliği, perküsyon/palpasyon bulguları, radyografik değerlendirme ve izlem verileri birlikte yorumlanarak konulmalıdır (Bourguignon et al., 2020; Igna et al., 2022). Uluslararası Dental Travmatoloji Derneği (International Association of Dental Traumatology, IADT) kılavuzları da travmatize immatür daimi dişlerde pulpanın korunmasının öncelikli hedef olduğunu, nekroz şüphesi bulunan olgularda ise tanının dikkatli takip ile netleştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Bourguignon et al., 2020; Levin et al., 2020).

Rejeneratif endodontik tedavi, genel olarak nekrotik pulpalı, açık apeksli ve kök gelişimi tamamlanmamış daimi dişlerde düşünülmesi gereken bir seçenektir

(American Association of Endodontists, 2022). Amerikan Endodontistler Birliği (American Association of Endodontists, AAE) klinik önerileri ve Avrupa Endodontoloji Derneği (European Society of Endodontology, ESE) görüş metni, özellikle apikal açıklığın geniş olduğu, kanal duvarlarının ince kaldığı ve geleneksel apeksifikasyona kıyasla kök gelişiminin sürdürülmesinin hedeflendiği olgularda bu yaklaşımın uygun olabileceğini belirtmektedir (American Association of Endodontists, 2022; Galler et al., 2016). Buna karşılık uygun koronal restorasyonun sağlanamadığı durumlar, kontrol altına alınamayan enfeksiyon veya başarı olasılığının düşük olduğu bazı olgularda vaka seçimi sınırlandırılabilir (Murray, 2023).

Travmaya bağlı olgularda vaka seçimi ayrıca yaralanmanın tipine göre daha dikkatli yapılmalıdır. Lüksasyon yaralanmaları sonrası bazı immatür dişlerde apikal bölgenin biyolojik potansiyeli korunabilirken, avülsiyon ve uzun ekstraoral kuru süre ile ilişkili olgularda apikal papilla ve periodontal ligament hasarı daha belirgin olabildiğinden prognoz daha temkinli değerlendirilmelidir (Fouad et al., 2020; Kahler, Lu, & Taha, 2024). Bu nedenle rejeneratif endodontik tedavi endikasyonu yalnız “açık apeks + nekroz” varlığına indirgenmemeli; travma tipi, ekstraoral süre/zamanlama, enfeksiyon yükü, uygun koronal restorasyon ve sızdırmazlığın sağlanabilmesi ve düzenli takip olasılığı birlikte değerlendirilmelidir (American Association of Endodontists, 2022; Fouad et al., 2020; Kahler et al., 2024).

6. Klinik Protokol

Rejeneratif endodontik tedavide klinik protokolün temel amacı, kök kanal sistemindeki mikrobiyal yükü kontrol altına alırken apikal bölgedeki canlı hücresel ve biyolojik potansiyeli mümkün olduğunca korumaktır. Bu nedenle rejeneratif endodontik tedavi, konvansiyonel kök kanal tedavisinden farklı olarak agresif mekanik şekillendirmeden kaçınan, dezenfeksiyonun irrigasyon ve intrakanal medikasyon ile sağlandığı ve ardından kanal içerisinde doku gelişimini destekleyebilecek bir iskele oluşturulmasını hedefleyen bir yaklaşıma dayanır (American Association of Endodontists, 2022; Galler et al., 2016). Güncel klinik uygulamada en yaygın yaklaşım iki seanslı protokol olup, ilk seansta dezenfeksiyonun sağlanması, ikinci seansta ise kanama indüksiyonu veya alternatif biyolojik iskeleler aracılığıyla rejeneratif sürecin desteklenmesi amaçlanmaktadır (American Association of Endodontists, 2022).

İlk seansta temel hedef, kök kanal sisteminde etkili bir dezenfeksiyon sağlarken apikal bölgedeki kök hücelere ve dentin matrisine mümkün olduğunca zarar vermemektir. Bu nedenle rejeneratif endodontik tedavide mekanik enstrümantasyon genellikle minimal tutulmakta ya da tamamen kaçınılmakta; dezenfeksiyon esas olarak irrigasyon protokolü ile sağlanmaktadır. Güncel önerilerde düşük konsantrasyonlu sodyum hipoklorit ile nazik irrigasyon yapılması, rrigasyon iğnesinin kök ucunun yaklaşık 1 mm koronalinde tutulması

ve irrigasyonun ardından EDTA kullanılması önerilmektedir. EDTA'nın yalnızca smear tabakasının uzaklaştırılmasına değil, aynı zamanda dentin matriksinden büyüme faktörlerinin salınımına katkı sağlayarak rejeneratif süreci destekleyebileceği bildirilmektedir. Bu nedenle irrigasyon stratejisi, rejeneratif endodontik tedavide yalnızca antimikrobiyal bir işlem olarak değil, aynı zamanda biyolojik mikroçevrenin korunmasına yönelik kritik bir basamak olarak değerlendirilmektedir (American Association of Endodontists, 2022; Wei et al., 2022).

İntrakanal medikasyonun amacı, ilk seansta irrigasyonla tam olarak elimine edilemeyen mikrobiyal yükü azaltmak ve ikinci seansa kadar kanal içinde daha uygun bir biyolojik ortam oluşturmaktır. Bu amaçla rejeneratif endodontik tedavide en sık kullanılan medikamentler kalsiyum hidroksit ve düşük konsantrasyonlu üçlü antibiyotik patıdır (American Association of Endodontists, 2022; Galler et al., 2016). AAE önerilerinde her iki seçeneğe de yer verilmekle birlikte, üçlü antibiyotik patı kullanıldığında düşük konsantrasyon tercih edilmesi ve renklenme riskini azaltmak için dikkatli uygulanması önerilmektedir (American Association of Endodontists, 2022). Antibiyotik patların, özellikle biyofilm eliminasyonu açısından daha güçlü antimikrobiyal etki gösterebildiği; buna karşılık kalsiyum hidroksitin kök hücre canlılığı ve biyoyumluluk açısından daha avantajlı olabileceği bildirilmiştir (da Silva Magalhães et al., 2023; Rahul et al., 2022). Bu nedenle güncel yaklaşımda medikament seçimi yalnız antimikrobiyal etkinliğe göre değil, renklenme riski, sitotoksisite, kök hücre sağkalımı ve klinik olgunun özellikleri birlikte değerlendirilerek yapılmalıdır (American Association of Endodontists, 2022; Rahul et al., 2022).

İkinci seansta amaç, dezenfekte edilmiş kanal içerisinde hücre göçünü, vaskülarizasyonu ve doku organizasyonunu destekleyebilecek bir iskele oluşturmaktır. Bu amaçla en yaygın yaklaşım, apikal dokuların hafif taşırılmasıyla kanal içine kontrollü kanama indüklenmesi ve oluşan kan pıhtısının doğal bir biyolojik iskele olarak kullanılmasıdır (American Association of Endodontists, 2022; Galler et al., 2016). Kan pıhtısı; hücre taşınması, büyüme faktörlerinin salınımı ve doku ingrowth'u açısından pratik ve biyolojik olarak uygun bir seçenek kabul edilmektedir (Wei et al., 2022). Bununla birlikte son yıllarda platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF) ve concentrated growth factor gibi otolog trombosit türevi iskeleler de kullanılmaktadır (Verma et al., 2025). Güncel kanıtlar, bu materyallerin bazı radyografik parametrelerde avantaj sağlayabileceğini düşündürmekle birlikte, hangi iskelenin klinik olarak üstün olduğuna ilişkin kesin ve standartlaşmış bir sonuca henüz ulaşılamamıştır (Sabeti et al., 2024; Verma et al., 2025). Bu nedenle iskele seçimi, klinik uygulanabilirlik, maliyet, operatör deneyimi ve olguya özgü gereksinimler birlikte değerlendirilerek yapılmalıdır.

İkinci seansta oluşturulan biyolojik iskele üzerine yerleştirilen koronal örtü materyalinin temel işlevi, kanal içeriğini kontaminasyondan korumak ve rejeneratif süreci destekleyecek sıkı bir koronal sızdırmazlık sağlamaktır. Bu amaçla en yaygın kullanılan materyal MTA olmakla birlikte, son yıllarda kalsiyum silikat esaslı biyoseramik materyaller de önemli alternatifler olarak öne çıkmıştır (American Association of Endodontists, 2022; Galler et al., 2016). MTA'nın biyoyumluluk, sızdırmazlık ve sert doku oluşumunu destekleme açısından güçlü özelliklere sahip olduğu kabul edilmekle birlikte, özellikle estetik bölgede renklenme riski klinik kullanımını sınırlayabilmektedir (Dong & Xu, 2023). Bu nedenle güncel önerilerde, estetik kaygının ön planda olduğu dişlerde biyoseramik veya trikalsiyum silikat esaslı alternatif materyallerin değerlendirilmesi önerilmektedir (American Association of Endodontists, 2022). Güncel karşılaştırmalı veriler de hem MTA hem de biyoseramik esaslı materyallerin koronal bariyer olarak başarılı klinik sonuçlar sağlayabildiğini, ancak renklemenin azaltılması açısından biyoseramiklerin avantaj gösterebildiğini düşündürmektedir (Bartaw, Eid, Gawad, & Samad, 2024).

Tek seans rejeneratif endodontik tedavi protokolü, hasta uyumunun sınırlı olduğu olgularda tedavi süresini kısaltma ve çoklu randevu gereksinimini azaltma potansiyeli nedeniyle önerilmiş olsa da, güncel kanıtlar bu yaklaşımın halen sınırlı ve standartlaşmamış olduğunu göstermektedir. AAE'nin güncel klinik önerilerinde rejeneratif prosedür için iki aşamalı bir yaklaşım tarif edilmekte olup, tek seans uygulama rutin standart protokol olarak yer almamaktadır (American Association of Endodontists, 2022). Tek seans rejeneratif endodontik tedaviye ilişkin yayınlarda başarılı sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte, mevcut çalışmaların sayısının az olduğu, olguların etiyoloji ve protokoller açısından heterojenlik gösterdiği ve bu nedenle sonuçların genellenebilirliğinin sınırlı kaldığı bildirilmektedir (Madurantakam, 2020). Bu nedenle tek seans yaklaşım, günümüzde daha çok seçilmiş olgularda değerlendirilebilecek alternatif bir seçenek olarak görülmekte; mevcut veriler ise iki seanslı protokolün halen daha yerleşik yaklaşım olduğunu düşündürmektedir (American Association of Endodontists, 2022; Madurantakam, 2020).

7. Travma Türüne Göre Rejeneratif Endodontik Tedavi Uygulaması ve Özellikler

Travma tipine göre rejeneratif endodontik tedavinin uygulanabilirliği ve prognozu değişkenlik göstermektedir. Güncel derlemeler, lüksasyon yaralanmaları sonrası gelişen nekrotik immatür daimi dişlerde iyileşme ve rejeneratif yanıt potansiyelinin bazı olgularda korunabildiğini ve bu nedenle rejeneratif endodontik tedavinin uygun olgularda uygulanabilir bir seçenek olabileceğini bildirmektedir. Buna karşılık daha şiddetli yaralanmalarda, özellikle avülsiyon olgularında, apikal papilla, periodontal ligament gibi kök gelişimiyle ilişkili dokulardaki hasar daha belirgin olabildiğinden tedavi

planlaması daha temkinli yapılmalıdır. Bu nedenle travmaya bağlı olgularda rejeneratif endodontik tedavi endikasyonu değerlendirilirken yalnız açık apeks ve nekroz varlığı değil, yaralanmanın tipi, şiddeti ve biyolojik iyileşme potansiyeli birlikte göz önünde bulundurulmalıdır (Cheng et al., 2022; Kahler et al., 2024).

Lüksasyon yaralanmaları sonrası rejeneratif endodontik tedavi, apikal bölgedeki biyolojik potansiyelin kısmen korunabilmesi nedeniyle uygun olgularda uygulanabilir bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Özellikle daha hafif ve orta şiddette lüksasyon yaralanmalarında, apikal papilla ve kök gelişimiyle ilişkili apikal dokular tamamen yıkıma uğramamışsa kök gelişiminin devamına yönelik biyolojik yanıt elde etme olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte yaralanmanın şiddeti arttıkça, deplasman derecesi belirginleştikçe ve eşlik eden periodontal hasar derinleştikçe prognoz daha temkinli değerlendirilmelidir. (Cheng et al., 2022; Kahler et al., 2024).

Avülse ve geç replante immatür daimi dişlerde rejeneratif endodontik tedavi, biyolojik açıdan en zorlayıcı travma gruplarından birini oluşturmaktadır. Bu olgularda pulpal dolaşımın tamamen kesilmesine ek olarak, ekstraoral ordamda kalan süre uzadıkça apikal papilla, periodontal ligament gibi prognozu belirleyen dokularda ciddi hasar gelişebilmektedir (Kahler et al., 2024; Levin et al., 2020). Bu nedenle açık apeks varlığı teorik olarak yeniden damarlaşıma ve iyileşme açısından avantaj sağlasa da özellikle geç replantasyon yapılan dişlerde enfeksiyona bağlı rezorpsiyon, replasman rezorpsiyonu ve kök gelişiminin yetersiz kalması gibi komplikasyon riski daha yüksektir (Cheng et al., 2022; Levin et al., 2020). Travmatize immatür nekrotik dişlerde rejeneratif endodontik tedavi sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada, avülsiyon grubunda başarı oranının lüksasyon ve kırık gruplarına göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Cheng et al., 2022). Bu nedenle avülse ve geç replante dişlerde rejeneratif endodontik tedavi, standart ve öngörülebilir bir seçenekten çok, biyolojik potansiyelin dikkatle değerlendirildiği seçilmiş olgularda düşünülebilecek temkinli bir yaklaşım olarak ele alınmalıdır (Kahler et al., 2024).

Kron-kök kırıkları ve travmaya bağlı kök rezorpsiyonlarında rejeneratif endodontik tedavinin yeri, lüksasyon ve avülsiyon olgularına kıyasla daha sınırlı ve daha seçilmiş durumlarla ilişkilidir. Kök kırığı bulunan immatür daimi dişlerde tedavi planı; kırık hattının seviyesi, fragmanların yer değiştirme derecesi, pulpa nekrozunun eşlik edip etmemesi ve apikal dokuların korunma düzeyine göre değişmektedir. Mevcut yayınlar, horizontal kök kırığı sonucu nekroz gelişen bazı immatür dişlerde rejeneratif endodontik tedavinin uygulanabildiğini düşündürmekle birlikte, bu alandaki veriler büyük ölçüde olgu sunumları ve küçük olgu serilerine dayanmaktadır (Kahler et al., 2024; Saoud, Mistry, Kahler, Sigurdsson, & Lin, 2016). Benzer şekilde travmaya bağlı eksternal inflamatuvar kök rezorpsiyonunda da rejeneratif endodontik tedavinin biyolojik onarımı destekleyebileceği ve bazı olgularda rezorpsiyonun durdurulmasına katkı

sağlayabileceği bildirilmiştir; ancak bu konuda da mevcut kanıt düzeyi sınırlıdır ve sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır (Kahler et al., 2024; Lin & Kahler, 2017). Bu nedenle kök kırıkları ve kök rezorpsiyonu ile seyreden travmatik olgularda rejeneratif endodontik tedavi, rutin ilk seçenekten çok, konvansiyonel yaklaşımların sınırlarının değerlendirildiği ve biyolojik potansiyelin hâlen mevcut olduğu seçilmiş vakalarda düşünülmesi gereken bir yaklaşım olarak ele alınmalıdır (Kahler et al., 2024; Saoud et al., 2016).

8. Tedavi Başarı Kriterleri ve Radyografik Değerlendirme

Tedavi başarısının değerlendirilmesinde, rejeneratif endodontik tedavinin yalnızca tek bir sonuca indirgenmemesi gerekir. AAE'ye göre başarı, primer, sekonder ve tersiyer hedeflerin ne ölçüde sağlandığına göre yorumlanmaktadır. Primer hedef; semptomların ortadan kalkması ve kemik iyileşmesinin gözlenmesidir. Sekonder hedef; kök duvar kalınlığında ve/veya kök uzunluğunda artış gibi gelişimsel kazanımların elde edilmesidir. Tersiyer hedef ise pozitif vitalite testi yanıtı gibi daha organize canlı doku varlığını düşündüren bulguların ortaya çıkmasıdır (American Association of Endodontists, 2022; Kahler et al., 2024; Wei et al., 2022).

Klinik başarı kriterleri açısından bakıldığında, ağrı, şişlik, fistül, perküsyon hassasiyeti ve patolojik mobilite gibi enfeksiyon veya persistan inflamasyon bulgularının bulunmaması temel önemdedir. ESE görüş metni de revitalizasyon prosedürlerinde klinik başarının, semptomsuz seyir ve mevcut periapikal lezyonların iyileşmesi ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (Galler et al., 2016). Bu nedenle tedavi sonrası dişin ağızda semptomsuz ve fonksiyonel olarak kalması, özellikle travmatize immatür daimi dişlerde en temel başarı göstergelerinden biri olarak kabul edilmelidir (Galler et al., 2016; Kahler et al., 2024).

Radyografik değerlendirmede ise apikal lezyonun iyileşmesi, apikal kapanma, kök uzunluğunda artış ve dentin duvar kalınlığında artış en sık kullanılan parametrelerdir. Bununla birlikte bu bulguların her vakada aynı düzeyde ortaya çıkmadığı, klinik iyileşme ile radyografik gelişimin her zaman paralel seyretmeyebildiği bildirilmiştir (American Association of Endodontists, 2022; Jiang & Liu, 2023). Özellikle travmaya bağlı olgular periapikal iyileşme sağlanmış ve semptomsuz olsa bile, kök maturasyonunun sınırlı kalması mümkündür; bu nedenle radyografik sonuçlar ayrı bir değerlendirme alanı olarak ele alınmalıdır (Cheng et al., 2022; Kahler et al., 2024).

Bu nedenle rejeneratif endodontik tedavinin sonuçları değerlendirilirken, klinik başarı ile radyografik/gelişimsel kazanımların birbirinden ayrı olarak ele alınması yararlıdır. Semptomsuz ve fonksiyonel olarak ağızda kalan, ancak belirgin kök gelişimi göstermeyen bir diş klinik açıdan yaşayabilir veya başarılı kabul edilebilirken; persistan enfeksiyon, ilerleyen rezorpsiyon ya da fonksiyon kaybı ile seyreden olgular başarısızlık kategorisinde değerlendirilmelidir. Başka

bir ifadeyle, tam kök maturasyonunun elde edilememesi tek başına tedavi başarısızlığı anlamına gelmez; asıl değerlendirme klinik iyileşme, periapikal durum ve dişin fonksiyonel olarak ağızda kalması ile yapılmalıdır (Kahler et al., 2024; Wei et al., 2022).

9. Prognostik Faktörler

Rejeneratif endodontik tedavinin prognozu, hasta ve dişe ait birden fazla değişkenin birlikte etkilediği çok faktörlü bir yapıya sahiptir. Güncel yayınlarda özellikle hasta yaşı, kök gelişim evresi, pulpa nekrozunun etiyojisi, travma tipi, apikal bölgedeki biyolojik potansiyel ve enfeksiyon kontrolünün başarısı temel belirleyiciler arasında gösterilmektedir (Kahler et al., 2024; Theekakul et al., 2024; Wei et al., 2022).

Hasta yaşı ve kök gelişim evresi, prognozu etkileyen en temel biyolojik değişkenlerdendir. Daha genç hastalarda ve kök gelişimi daha erken evrede olan dişlerde apikal açıklığın daha geniş olması, apikal papilla kaynaklı hücresel potansiyelin korunması ve yeniden damarlaşma olasılığının daha yüksek olması nedeniyle daha elverişli sonuçlar beklenebilmektedir (Dos Reis-Prado et al., 2025; Wei et al., 2022). Bununla birlikte yalnız kronolojik yaşa odaklanmak yeterli değildir; kök maturasyon evresi ve apikal açıklığın genişliği çoğu zaman daha belirleyici görünmektedir (Theekakul et al., 2024).

Travma tipi ve travma-sonrası geçen süre de özellikle travmatize dişlerde kritik önemdedir. Lüksasyon yaralanmalarında apikal bölgedeki biyolojik potansiyel daha iyi korunabildiğinde rejeneratif endodontik tedavi daha öngörülebilir sonuçlar verebilirken, avülsiyon ve uzun ekstraoral kuru süre ile ilişkili olgularda başarı ve sağkalım oranları daha düşükmektedir (Cheng et al., 2022; Kahler et al., 2024). Akut travmanın uygun şekilde yönetilmesindeki gecikmenin prognozu olumsuz etkileyebileceği de vurgulanmaktadır (Gartshore et al., 2025).

Mikrobiyolojik yük ve dezenfeksiyon etkinliği, prognozun bir diğer belirleyici unsurudur. Rejeneratif endodontik tedavinin başarısı için yeterli antimikrobiyal kontrol gerekli olmakla birlikte, aşırı agresif irrigasyon veya sitotoksik medikasyon kullanımı apikal kök hücre popülasyonunu ve dentin kaynaklı biyoaktif sinyalleri olumsuz etkileyebileceğinden, dezenfeksiyon ile biyolojik korunma arasında denge kurulması gerekmektedir. Bu nedenle güncel protokoller, düşük konsantrasyonlu sodyum hipoklorit, etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ve biyolojik açıdan daha kontrollü intrakanal medikasyon kullanımını önermektedir (American Association of Endodontists 2022; Wei et al., 2022).

İskele tipi ve büyüme faktörlerinin rolü de sonuçları etkileyebilen biyolojik değişkenler arasında yer almaktadır. Kan pıhtısı, PRP, PRF ve diğer trombosit türevi agregatlar farklı biyolojik avantajlar sunsa da, mevcut veriler belirli bir

iskelenin tüm olgularda açık üstünlüğünü kesin olarak göstermemektedir; buna karşılık uygun bir hücrel ve büyüme faktörü mikroçevresinin sağlanmasının tedavi başarısı açısından önemli olduğu kabul edilmektedir (Verma et al., 2025; Wei et al., 2022). Bu nedenle prognoz, tek bir protokol basamağına değil, başlangıç biyolojisi ile uygulanan dezenfeksiyon, iskele ve koronal sızdırmazlık stratejilerinin toplam etkisine bağlı olarak değerlendirilmelidir (Kahler et al., 2024; Wei et al., 2022).

10. Komplikasyonlar ve Başarısızlık Yönetimi

Koronal renk değişimi, rejeneratif endodontik tedavinin özellikle anterior dişlerde en sık tartışılan komplikasyonlarından biridir. Bu durum en çok minosiklin içeren antibiyotik patlarla ve bazı MTA formülasyonlarıyla ilişkilendirilmiş; daha yeni çalışmalarda ise biyoseramik materyallerin renk stabilitesi açısından daha avantajlı olabileceği gösterilmiştir (Ateş & Uğur Aydın, 2023; Bartaw et al., 2024; Kahler et al., 2024). Bu nedenle güncel klinik yaklaşımda, mümkün olduğunda minosiklin içermeyen medikasyonların ve estetik bölgede renklenme riski daha düşük koronal bariyer materyallerinin tercih edilmesi önerilmektedir (Ateş & Uğur Aydın, 2023; American Association of Endodontists, 2022).

Kanal obliterasyonu veya pulpa kanal kalsifikasyonu da tedavi sonrası karşılaşılabilen bir diğer bulgudur. Bu durum her zaman olumsuz bir sonuç olarak değerlendirilmemekle birlikte, kanal lümeninin daralması uzun dönem takipte radyografik değerlendirmeyi güçleştirebilir. Güncel uzman görüşleri, kanal obliterasyonunun rejeneratif prosedür sonrası görülebilen bir iyileşme paterni veya tamir yanıtı olabileceğini, ancak histolojik olarak gerçek pulpa-dentin rejenerasyonu ile eşdeğer kabul edilmemesi gerektiğini belirtmektedir (Kyaw et al., 2025; Wei et al., 2022).

Tedavi başarısızlığı durumunda ikinci seçenekler, başarısızlığın tipine göre belirlenmelidir. Persistan enfeksiyon, semptomların devamı, periapikal iyileşmenin görülmemesi, ilerleyici rezorpsiyon veya fonksiyon kaybı gibi durumlarda yeniden rejeneratif girişim, apeksifikasyon, apikal bariyer tekniği veya uygun vakalarda konvansiyonel kök kanal tedavisi gündeme gelebilir (American Association of Endodontists, 2022; Keinan et al., 2024). Keinan ve ark., başarısız rejeneratif endodontik tedavi olgularında yeniden rejeneratif girişimin seçilmiş vakalarda uygulanabildiğini, ancak kararın kök gelişim düzeyi, mevcut enfeksiyon, rezorpsiyon varlığı ve restoratif prognoz birlikte değerlendirilerek verilmesi gerektiğini bildirmiştir (Keinan et al., 2024).

Bu nedenle rejeneratif endodontik tedavide komplikasyon yönetimi, yalnızca ortaya çıkan sorunun kontrolü ile sınırlı görülmemeli; başlangıç vaka seçimi, medikament ve materyal tercihi, koronal sızdırmazlık ve uzun dönem takip stratejileriyle birlikte ele alınmalıdır. Başarısızlık sonrası izlenecek yolun belirlenmesinde esas amaç, dişin biyolojik potansiyelini ve uzun dönem ağızda

kalma olasılığını en rasyonel biçimde değerlendirmektir (American Association of Endodontists, 2022; Keinan et al., 2024).

11. Mevcut Kılavuzlar ve Klinik Karar Verme Algoritması

Rejeneratif endodontik tedaviye ilişkin mevcut yaklaşım büyük ölçüde AAE'nin klinik önerileri, ESE'nin görüş metni ve travmaya özgü olgularda IADT kılavuzları üzerinden şekillenmektedir. AAE, nekrotik pulpalı ve açık apeksli immatür daimi dişlerde rejeneratif prosedürü kök gelişiminin sürdürülmesi açısından önemli bir seçenek olarak tanımlarken, protokol basamaklarını irrigasyon, intrakanal medikasyon, kanama indüksiyonu ve koronal bariyer oluşturulması çerçevesinde ayrıntılı biçimde tanımlamaktadır (American Association of Endodontists, 2022). ESE ise revitalizasyon prosedürlerini biyolojik temelli bir yaklaşım olarak desteklemekle birlikte, bu tedavilerin endikasyonlarının dikkatli belirlenmesi ve klinik sonuçların standardize ölçütlerle değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Galler et al., 2016). IADT kılavuzları ise özellikle travmatik dental yaralanmalarda pulpanın korunmasını öncelikli hedef olarak görmekte; nekroz gelişen immatür dişlerde ise tedavi kararının travma tipine ve takip bulgularına göre şekillendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (Bourguignon et al., 2020; Levin et al., 2020).

Klinik karar verme sürecinde temel soru, her nekrotik açık apeksli dişte rejeneratif endodontik tedavinin mi yoksa apeksifikasyon/apikal bariyer yaklaşımının mı daha rasyonel olduğudur. Güncel yayınlar, apikal açıklığın geniş olduğu, kök duvarlarının ince kaldığı, biyolojik iyileşme potansiyelinin korunduğu ve kök gelişiminin sürdürülmesinin anlamlı klinik yarar sağlayacağı olgularda rejeneratif endodontik tedavinin öncelikle düşünülmesi gerektiğini göstermektedir (Kahler et al., 2024; Murray, 2023). Buna karşılık apikal dokuların ciddi hasar gördüğü, enfeksiyonun kontrol altına alınmadığı, düzenli takip olasılığının zayıf olduğu veya restoratif prognozun ileri derecede sınırlı kaldığı durumlarda apeksifikasyon ya da apikal bariyer tekniği daha öngörülebilir bir seçenek olabilir (American Association of Endodontists, 2022; Murray, 2023). Bu nedenle karar, tek başına teknik uygulanabilirlik üzerinden değil; travma tipi, apikal papilla canlılığı, enfeksiyon yükü, hasta uyumu, estetik beklenti ve uzun dönem restoratif plan birlikte değerlendirilerek verilmelidir (Kahler et al., 2024; Murray, 2023).

Pratik açıdan bakıldığında, klinik karar algoritması şu mantıkla özetlenebilir: İmmatür daimi dişte travma sonrası pulpa canlılığı korunabiliyorsa öncelik vital pulpa tedavilerinde olmalıdır; nekroz gelişmiş ancak apikal açıklık geniş, kök gelişimi yetersiz ve biyolojik iyileşme potansiyeli mevcut görünüyorsa rejeneratif endodontik tedavi değerlendirilebilir; buna karşılık biyolojik potansiyelin ileri derecede azaldığı veya prognozun yapısal ve enfeksiyöz nedenlerle sınırlı olduğu olgularda apeksifikasyon ya da apikal bariyer daha rasyonel olabilir (Bourguignon et al., 2020; American Association of

Endodontists, 2022; Levin et al., 2020). Bu yaklaşım, rejeneratif endodontik tedavinin her açık apeksli diş için otomatik bir tercih olmadığını; aksine, vaka seçimine son derece bağımlı bir biyolojik tedavi stratejisi olduğunu göstermektedir (Kahler et al., 2024; Murray, 2023).

12. Sonuç

Rejeneratif endodontik tedavi; travmatize açık apeksli immatür daimi dişlerde enfeksiyon kontrolünün ötesine geçerek kök gelişiminin sürdürülmesi ve dişin uzun dönem prognozunun iyileştirilmesi açısından önemli bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Bununla birlikte bu yaklaşım her olguda benzer düzeyde öngörülebilir sonuç vermemekte; başarı büyük ölçüde doğru vaka seçimi, biyolojik potansiyelin korunması, uygun klinik protokolün uygulanması ve uzun dönem takibin dikkatle yürütülmesine bağlı görünmektedir. Bu nedenle rejeneratif endodontik tedavi, travma tipinin, gelişimsel durumun ve klinik gereksinimlerin birlikte değerlendirildiği, bireyselleştirilmiş bir karar süreci içinde ele alınmalıdır.

KAYNAKÇA

- Allothman, F. A., Hakami, L. S., Alnasser, A., AlGhamdi, F. M., Alamri, A. A., & Almutairii, B. M. (2024). Recent Advances in Regenerative Endodontics: A Review of Current Techniques and Future Directions. *Cureus, 16*(11), e74121. doi:10.7759/cureus.74121
- Alsayed Tolibah, Y., Bshara, N., Abbara, M. T., Alhaji, M., Aljabban, O., Ahmad, I. A., & Baghdadi, Z. D. (2025). Root Development Following Bioceramic Material Application in Immature Permanent Teeth: A Case Series With 24-Month Follow-Up. *Case Rep Dent, 2025*, 1530438. doi:10.1155/crid/1530438
- American Association of Endodontists. (2022). *AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure Revised November 2022*.
- Ateş, M. O., & Uğur Aydın, Z. (2023). Evaluation of the effectiveness of different treatment approaches in preventing coronal discoloration caused by regenerative endodontic treatment. *Clin Oral Investig, 27*(8), 4595-4603. doi:10.1007/s00784-023-05085-0
- Bartaw, R. T., Eid, M. H., Gawad, R., & Samad, A. M. A. (2024). Discoloration after revascularization using calcium phosphosilicate-based bioceramic versus mineral trioxide aggregate in necrotic immature permanent anterior teeth: A Randomized clinical trial. *J Conserv Dent Endod, 27*(3), 293-304. doi:10.4103/jcde.jcde_337_23
- Bourguignon, C., Cohenca, N., Lauridsen, E., Flores, M. T., O'Connell, A. C., Day, P. F., . . . Levin, L. (2020). International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 1. Fractures and luxations. *Dent Traumatol, 36*(4), 314-330. doi:10.1111/edt.12578
- Cheng, J., Yang, F., Li, J., Hua, F., He, M., & Song, G. (2022). Treatment Outcomes of Regenerative Endodontic Procedures in Traumatized Immature Permanent Necrotic Teeth: A Retrospective Study. *J Endod, 48*(9), 1129-1136. doi:10.1016/j.joen.2022.03.015
- da Silva Magalhães, K., Kuerten Gil, A. C., Goulart, T. S., Schuldt, D. P. V., Coelho, B. S., Figueiredo, D. R., . . . de Almeida, J. (2023). Efficacy of disinfection procedures performed prior to regenerative endodontic therapy: An integrative review. *Aust Endod J, 49*(2), 418-427. doi:10.1111/aej.12670
- Dong, X., & Xu, X. (2023). Bioceramics in Endodontics: Updates and Future Perspectives. *Bioengineering (Basel), 10*(3). doi:10.3390/bioengineering10030354

- Dos Reis-Prado, A. H., Benetti, F., Bottino, M. C., & Dal-Fabbro, R. (2025). Optimizing methods for regenerative endodontics. *Regen Med*, 20(8), 339-351. doi:10.1080/17460751.2025.2546759
- Farjaminejad, R., Farjaminejad, S., & Garcia-Godoy, F. (2025). Regenerative Endodontic Therapies: Harnessing Stem Cells, Scaffolds, and Growth Factors. *Polymers (Basel)*, 17(11). doi:10.3390/polym17111475
- Fouad, A. F., Abbott, P. V., Tsilingaridis, G., Cohenca, N., Lauridsen, E., Bourguignon, C., . . . Levin, L. (2020). International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. *Dent Traumatol*, 36(4), 331-342. doi:10.1111/edt.12573
- Galler, K. M., Krastl, G., Simon, S., Van Gorp, G., Meschi, N., Vahedi, B., & Lambrechts, P. (2016). European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *Int Endod J*, 49(8), 717-723. doi:10.1111/iej.12629
- Gartshore, L., Haq, T., & Djemal, S. (2025). Endodontic implications of dental trauma: useful tips for primary dental care. *Br Dent J*, 238(7), 545-550. doi:10.1038/s41415-025-8501-1
- Gill, I., Mittal, S., Kumar, T., & Keshav, V. (2024). Open Apex and its Management: Review Article. *J Pharm Bioallied Sci*, 16(Suppl 1), S31-s34. doi:10.4103/jpbs.jpbs_615_23
- Guerrero, F., Mendoza, A., Ribas, D., & Aspiazu, K. (2018). Apexification: A systematic review. *J Conserv Dent*, 21(5), 462-465. doi:10.4103/jcd.jcd_96_18
- Huang, M., Dissanayaka, W. L., & Yiu, C. K. (2025). Exploring the potential of stem cells from the apical papilla (SCAPs) in regenerative medicine: advantages, applications, challenges and opportunities. *Stem Cell Res Ther*, 16(1), 626. doi:10.1186/s13287-025-04705-8
- Huang, R., Zhou, C., Zhan, L., Liu, Y., Liu, X., Du, Q., . . . Zou, J. (2024). Experts consensus on management of tooth luxation and avulsion. *Int J Oral Sci*, 16(1), 57. doi:10.1038/s41368-024-00321-z
- Igna, A., Mircioagă, D., Boariu, M., & Stratul Ș, I. (2022). A Diagnostic Insight of Dental Pulp Testing Methods in Pediatric Dentistry. *Medicina (Kaunas)*, 58(5). doi:10.3390/medicina58050665
- Jiang, X., & Liu, H. (2023). Analysis of the achievement of primary and secondary goals and influencing factors in single-rooted immature permanent teeth after regenerative endodontic procedures: a retrospective study. *BMC Oral Health*, 23(1), 851. doi:10.1186/s12903-023-03553-3

- Kahler, B., Lu, J., & Taha, N. A. (2024). Regenerative endodontic treatment and traumatic dental injuries. *Dental Traumatology*, *40*(6), 618-635. doi:<https://doi.org/10.1111/edt.12979>
- Keinan, D., Nuni, E., Bronstein Rainus, M., Ben Simhon, T., Dakar, A., & Slutzky-Goldberg, I. (2024). Retreatment of Failed Regenerative Endodontic Therapy: Outcome and Treatment Considerations. *Cureus*, *16*(12), e75147. doi:10.7759/cureus.75147
- Kyaw, M. S., Kamano, Y., Yahata, Y., Tanaka, T., Sato, N., Toyama, F., . . . Saito, M. (2025). Endodontic Regeneration Therapy: Current Strategies and Tissue Engineering Solutions. *Cells*, *14*(6), 422.
- Levin, L., Day, P. F., Hicks, L., O'Connell, A., Fouad, A. F., Bourguignon, C., & Abbott, P. V. (2020). International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: General introduction. *Dent Traumatol*, *36*(4), 309-313. doi:10.1111/edt.12574
- Li, J., Zheng, L., Daraqel, B., Liu, J., & Hu, Y. (2023). Treatment Outcome of Regenerative Endodontic Procedures for Necrotic Immature and Mature Permanent Teeth: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Randomised Controlled Trials. *Oral Health Prev Dent*, *21*, 141-152. doi:10.3290/j.ohpd.b4100877
- Lin, L. M., & Kahler, B. (2017). A review of regenerative endodontics: current protocols and future directions. *J Istanbul Univ Fac Dent*, *51*(3 Suppl 1), S41-s51. doi:10.17096/jiufd.53911
- Liu, Q., Gao, Y., & He, J. (2023). Stem Cells from the Apical Papilla (SCAPs): Past, Present, Prospects, and Challenges. *Biomedicines*, *11*(7). doi:10.3390/biomedicines11072047
- Madurantakam, P. (2020). Are single-visit regenerative endodontic procedures successful in treating non-vital, immature young permanent teeth? *Evid Based Dent*, *21*(4), 136-137. doi:10.1038/s41432-020-0142-2
- 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*(S2), 188-199. doi:<https://doi.org/10.1111/iej.13809>
- Pedrini, D., Panzarini, S. R., Tiveron, A. R. F., Abreu, V. M., Sonoda, C. K., Poi, W. R., & Brandini, D. A. (2018). Evaluation of cases of concussion and subluxation in the permanent dentition: a retrospective study. *J Appl Oral Sci*, *26*, e20170287. doi:10.1590/1678-7757-2017-0287
- Radwanski, M., Caporossi, C., Lukomska-Szymanska, M., Luzi, A., & Sauro, S. (2022). Complicated Crown Fracture of Permanent Incisors: A Conservative Treatment Case Report and a Narrative Review. *Bioengineering (Basel)*, *9*(9). doi:10.3390/bioengineering9090481

- Rahul, M., Tewari, N., Mathur, V., Atif, M., Bansal, K., Agrawal, S., & Mir, R. (2022). In-vitro Evaluation for Effects of Intracanal Medicaments on Viability, Proliferation, and Differentiation of Stem Cells From Apical Papilla - A Systematic Review. *Eur Endod J*, 7(3), 167-177. doi:10.14744/ej.2022.63835
- Rivera-Pimentel, N. L., Campos-Lara, N. P., Benítez-Cárdenas, O. A., Méndez-González, V., Comas-García, A., Vitales-Noyola, M., & Torre-Delgado, G. (2024). Treatment of Young Permanent Avulsed Teeth with Multidisciplinary Approach-A Case Report. *Dent J (Basel)*, 12(12). doi:10.3390/dj12120380
- Sabeti, M., Ghobrial, D., Zanjir, M., da Costa, B. R., Young, Y., & Azarpazhooh, A. (2024). Treatment outcomes of regenerative endodontic therapy in immature permanent teeth with pulpal necrosis: A systematic review and network meta-analysis. *Int Endod J*, 57(3), 238-255. doi:10.1111/iej.13999
- Saoud, T. M., Mistry, S., Kahler, B., Sigurdsson, A., & Lin, L. M. (2016). Regenerative Endodontic Procedures for Traumatized Teeth after Horizontal Root Fracture, Avulsion, and Perforating Root Resorption. *J Endod*, 42(10), 1476-1482. doi:10.1016/j.joen.2016.04.028
- Shi, X., Hu, X., Jiang, N., & Mao, J. (2025). Regenerative endodontic therapy: From laboratory bench to clinical practice. *J Adv Res*, 72, 229-263. doi:10.1016/j.jare.2024.07.001
- Stefanidou, M., Kostenkova, A., Siudikienė, J., & Lodienė, G. (2024). Evaluation of Outcomes in Immature Teeth After Revitalization or Apexification Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 16(5), e60357. doi:10.7759/cureus.60357
- Theekakul, C., Banomyong, D., Osiri, S., Sutam, N., Ongchavalit, L., & Jantararat, J. (2024). Mahidol Study 2: Treatment Outcomes and Prognostic Factors of Regenerative Endodontic Procedures in Immature Permanent Teeth. *J Endod*, 50(11), 1569-1578. doi:10.1016/j.joen.2024.08.017
- Tysiāc-Miśta, M., Tanasiewicz, M., Amini, S., Najary, S., Baghani, M. T., Eftekhari, R., . . . Nasiri, M. J. (2025). Traumatic Dental Injuries' Prevalence across Diverse Healthcare Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*, 13(1), e11. doi:10.22037/aaem.v13i1.2432
- Verma, S., Gupta, A., Mrinalini, M., Abraham, D., & Soma, U. (2025). Comparative Evaluation of Autologous Platelet Aggregates Versus Blood Clot On The Outcome Of Regenerative Endodontic Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Exp Dent*, 17(4), e447-e460. doi:10.4317/jced.62508

- Wang, Y., Wang, X., Zhao, Y., Qiao, L., Ye, L., Zhou, L., & Zhao, J. (2025). Dental trauma in children: monitoring, management, and challenges-a narrative review. *Transl Pediatr, 14*(7), 1637-1651. doi:10.21037/tp-2025-243
- Wei, X., Yang, M., Yue, L., Huang, D., Zhou, X., Wang, X., . . . Ling, J. (2022). Expert consensus on regenerative endodontic procedures. *Int J Oral Sci, 14*(1), 55. doi:10.1038/s41368-022-00206-z



BÖLÜM 67

Acil Servislerde Hasta Mahremiyetini Etkileyen Mekânsal Faktörler

Berfin Timur Aydın¹ & Fatma Ceyda Güney Yüksel²

1.GİRİŞ

Sağlık hizmetlerinin sunulduğu fiziksel çevre, tıbbi müdahalelerin gerçekleştirildiği bir alan olmanın ötesinde kullanıcı deneyimini, sağlık çalışanlarının performansını ve hizmet kalitesini doğrudan etkileyen önemli bir faktördür. Sağlık yapılarında mekânsal organizasyon, kullanıcıların fizyolojik, psikolojik ve sosyal ihtiyaçlarını karşılayabilecek şekilde planlanmalıdır. Bu bağlamda hasta mahremiyeti, çağdaş sağlık hizmetlerinin en temel etik ve tasarım ilkelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Hasta mahremiyeti, bireyin beden bütünlüğünün korunmasını, kişisel sağlık bilgilerinin gizliliğinin sağlanmasını ve tanı ile tedavi süreçlerinin saygın, güvenli ve kontrollü bir ortamda yürütülmesini barındıran temel bir hasta hakkıdır. Sağlık hizmetlerinde mahremiyetin korunması etik bir zorunluluk olmanın dışında hasta güvenliği, psikolojik konfor ve hizmet kalitesi açısından da önemli bir faktördür. Mahremiyetin korunmadığı sağlık ortamlarında hastaların kendilerini güvensiz hissetmeleri, sağlık personeli ile iletişim kurmakta zorlanmaları ve tedavi süreçlerine yönelik kaygı düzeylerinin artması görülebilmektedir. Mevcut koşullar hasta memnuniyetini ve tedavi sürecinin etkinliğini olumsuz etkileyebilir. Hastaneler içerisinde hasta mahremiyetinin korunması özellikle acil servislerde daha karmaşık bir hal almaktadır. Acil servisler, yüksek hasta yoğunluğu, zaman baskısı altında yürütülen klinik karar süreçleri ve çok disiplinli sağlık hizmetlerinin aynı anda gerçekleştiği ortamlardır. Acil servislerde hastalar çoğu zaman ani gelişen sağlık sorunları nedeniyle başvurmakta ve kısa süre içerisinde değerlendirilerek müdahale süreçlerine yönlendirilmektedir. Yoğun hasta akışı, sınırlı fiziksel alan ve hızlı müdahale gerekliliği, mekânsal düzenlemelerin hasta mahremiyetini yeterince koruyamadığı durumların ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. Acil servislerde hasta mahremiyetini etkileyen faktörler organizasyonel süreçlerle sınırlı değildir. Mekânsal planlama, dolaşım düzeni, bekleme alanlarının tasarımı, tedavi alanlarının yerleşimi, akustik konfor ve görsel sınırlar gibi fiziksel çevre faktörleri de mahremiyet algısını etkilemektedir. Özellikle açık plan tedavi alanları, kalabalık bekleme salonları ve yetersiz akustik düzenlemeler, hastaların özel bilgilerinin diğer kullanıcılar tarafından duyulmasına veya

¹ Haliç Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İç mimarlık Bölümü
0009-0005-6789-2239

² Doç. Dr. , Haliç Üniversitesi, Mimarlık Fakültesi, 0000-0002-9281-8285

görülmesine neden olabilmektedir. Hasta mahremiyetinin korunması etik ve mesleki sorumluluklarla sınırlı kalmamakta, aynı zamanda hukuki düzenlemeler kapsamında da güvence altına alınmaktadır. Türkiye’de sağlık hizmetlerinde bireylerin kişisel verilerinin korunmasına ilişkin temel düzenlemelerden biri **6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK)**’dur. Bu kanun kapsamında sağlık verileri “özel nitelikli kişisel veri” olarak tanımlanmaktadır ve verilerin işlenmesi, saklanması ve paylaşılması belirli kurallar çerçevesinde gerçekleştirilmektedir. Sağlık kurumları, hastalara ait kişisel verilerin gizliliğini sağlamak ve yetkisiz erişimi engellemekle yükümlüdür. Sağlık kurumlarında hem dijital veri güvenliği hem de fiziksel ortam düzenlemeleri kişisel verilerin korunması açısından büyük önem taşımaktadır.

Türkiye’de hasta mahremiyetini koruyan önemli düzenlemelerden biri de T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanarak 01 Ağustos 1998 tarih ve 23420 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanıp yürürlüğe giren **Hasta Hakları Yönetmeliği**’dir. Yönetmeliğin ilgili maddelerinde hastaların sağlık hizmetlerinden yararlanırken mahremiyetlerinin korunması gerektiği açıkça belirtilmektedir. Yönetmeliğe göre muayene, teşhis ve tedavi süreçleri sırasında hastaların fiziksel mahremiyetine saygı gösterilmesi, tıbbi bilgilerin gizli tutulması ve hastaya ait bilgilerin izinsiz paylaşılmaması sağlık kurumlarının temel yükümlülükleri arasında yer almaktadır. Yönetmelik ayrıca hastaların sağlık durumlarına ilişkin bilgilerin yalnızca yetkili kişiler tarafından erişilebilir olması gerektiğini vurgulamakta ve sağlık çalışanlarının bu konuda sorumluluk taşıdığını ifade etmektedir.

Hasta mahremiyetinin korunması bireysel etik sorumlulukların yanı sıra **hukuki bir zorunluluk** olarak kabul edilmektedir. Sağlık kurumlarında gerçekleştirilen mekânsal planlama ve iç mekân tasarım kararları, hasta mahremiyetinin korunmasına katkı sağlayacak biçimde düzenlenmelidir. Özellikle acil servisler gibi yoğun ve hızlı işleyişe sahip birimlerde mekânsal düzenlemelerin hasta mahremiyetini destekleyecek şekilde planlanması, hasta haklarının korunması ve hukuki yükümlülüklerin yerine getirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Çalışmada, acil servislerde hasta mahremiyetini etkileyen mekânsal faktörler ele alınmakta ve sağlık yapılarında mahremiyet odaklı tasarım yaklaşımları bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilmektedir. Çalışma kapsamında öncelikle sağlık hizmetlerinde mahremiyet kavramı ve konuya ilişkin hukuki çerçeve açıklanmakta, ardından acil servislerin mekânsal özellikleri doğrultusunda ortaya çıkan temel mahremiyet sorunları incelenmektedir. Son olarak hasta mahremiyetinin korunmasına yönelik mekânsal tasarım stratejileri tartışılarak mimarlar ve iç mimarlar için uygulanabilir öneriler sunulmaktadır.

2. SAĞLIK HİZMETLERİNDE HASTA MAHREMİYETİ VE HUKUKİ ÇERÇEVE

Hasta mahremiyeti, sağlık hizmetlerinde bireyin bedenine, kişisel alanına ve sağlık verilerine ilişkin sınırların korunmasını ifade etmektedir. Hasta mahremiyeti fiziksel mahremiyetin yanında görsel, işitsel ve bilgiye dayalı gizliliği de kapsamaktadır. Sağlık yapılarında mahremiyet, tek boyutlu değil, çok katmanlı bir tasarım ve yönetim meselesi olarak değerlendirilmelidir.

Sağlık hizmetlerinde mahremiyet dört temel başlık altında ele alınabilir. Fiziksel mahremiyet bireyin bedeninin ve kişisel alanının korunmasını, görsel mahremiyet kişinin başkaları tarafından görülmesinin sınırlandırılmasını, işitsel mahremiyet kişisel sağlık bilgilerinin başkaları tarafından duyulmamasını bilgi mahremiyeti, ise kişisel sağlık verilerinin sadece yetkili kişiler tarafından erişilebilir olmasını ifade eder.

Türkiye’de hasta mahremiyeti başta Hasta Hakları Yönetmeliği ve 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu olmak üzere çeşitli hukuki düzenlemelerle güvence altına alınmıştır. Hasta Hakları Yönetmeliği’nde, hastaların muayene, teşhis ve tedavi süreçleri sırasında mahremiyetlerine saygı gösterilmesi gerektiği açıkça belirtilmektedir. Mahremiyet, sağlık personelinin davranışları kadar sağlık hizmetinin sunulduğu fiziksel çevrenin niteliğini de kapsamaktadır. Başka bir ifadeyle, mahremiyet sağlayamayan bir mekânsal kurgu, hasta hakkının eksik uygulanmasına yol açabilmektedir.

6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu ise sağlık verilerini özel nitelikli kişisel veri olarak tanımlamakta ve bu verilerin işlenmesini daha sıkı kurallara bağlamaktadır. Sağlık kurumları dijital ortamdaki verilerle birlikte fiziksel çevrede paylaşılan sözlü bilgileri, hasta kayıtlarının görünürlüğünü, açık planlı alanlarda yürütülen klinik süreçleri ve kullanıcı dolaşımını da veri güvenliği ve mahremiyet çerçevesinde değerlendirmek durumundadır. Sırlarının ve kişisel verilerinin güvende olacağından emin olamayan hastanın, sağlık kurumlarına başvurmadan imtina edebileceği göz önünde bulundurulduğunda meselenin yalnızca özel yaşam hakkı bağlamında değil yaşam hakkı bağlamında da önemli olduğu görülmektedir (Dülger, 2015:78).

Hasta mahremiyetinin korunmasına yönelik düzenlemeler ulusal hukukla sınırlı değildir. Uluslararası düzeyde de sağlık verilerinin korunması ve hasta gizliliğinin sağlanması önemli bir ilke olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü sağlık hizmetlerinin sunumunda hasta mahremiyetinin korunmasını temel etik ilkeler arasında değerlendirmekte ve sağlık kurumlarının fiziksel çevre düzenlemelerinde mahremiyetin sağlanmasına yönelik önlemler almasını önermektedir.

Benzer şekilde Avrupa Birliği Genel Veri Koruma Tüzüğü (General Data Protection Regulation – GDPR), sağlık verilerini “özel nitelikli kişisel veri” kategorisi içerisinde ele almakta ve bu verilerin işlenmesine ilişkin sıkı koruma mekanizmaları getirmektedir. Kişisel verilerin işlenmesiyle ilgili olarak gerçek kişilerin korunması temel bir hakttır. Avrupa Birliği Temel Haklar şartı’nın (“şart”) 8(1) maddesi ve Avrupa Birliği’nin İşleyişi Hakkında Antlaşma’nın (ABİA) 16(1) maddesi herkesin kendisiyle ilgili kişisel verilerin korunması hakkına sahip olduğunu öngörür (European Parliament & Council, 2016:1).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yürürlükte olan Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) düzenlemeleri de hasta bilgilerinin gizliliğinin korunmasını sağlık hizmetlerinin temel bir gerekliliği olarak tanımlamaktadır. Ulusal ve uluslararası düzenlemeler, hasta mahremiyetinin bireysel etik sorumlulukların ötesinde ulusal ve uluslararası hukuki standartlarla da güvence altına alındığını göstermektedir. Dolayısıyla sağlık kurumlarında gerçekteşirilen mekânsal planlama ve iç mekân tasarım kararları, kullanıcı konforunu arttırmaz aynı zamanda hasta haklarının korunmasına yönelik hukuki yükümlölüklerin yerine getirilmesini de sağlamalıdır. Tüm bunların ışığında hasta mahremiyeti, mimari ve iç mekân tasarımında hukuki sorumluluğu da olan bir planlama ölçütü hâline gelmektedir.

3.ACİL SERVİSLERİN MEKÂNSAL YAPISI VE MAHREMİYETLE İLİŞKİSİ

Acil servisler, sağlık sisteminin en yoğun ve dinamik birimleri arasında yer almaktadır. Günün her saatinde hizmet veren bu alanlar ani gelişen sağlık sorunlarına hızlı müdahale edilmesini, farklı aciliyet düzeylerindeki hastaların aynı sistem içinde değerlendirilmesini ve çok sayıda kullanıcı grubunun eşzamanlı varlığını gerektirmektedir. Tüm bunlar acil servisleri mahremiyet açasından kırılan mekanlar hâline getirmektedir.

Acil servislerin temel mekansal bileşenleri genellikle triyaj alanı, bekleme alanı, muayene ve müdahale alanları, resüsitasyon odaları, gözlem alanları, laboratuvar ve görüntüleme bağlantıları ile destek alanlarından oluşmaktadır. Birimlerin birbirleriyle kurduğu ilişki, iş akışıyla birlikte hasta mahremiyetinin düzeyini de belirlemektedir. Özellikle kullanıcı akışlarının çakışması, açık görüş hatları, yetersiz fiziksel ayrışma ve yüksek sesli iletişim gerektiren süreçler mahremiyet sorunlarını artırmaktadır.

Mahremiyet ihlalleri tek başına fiziksel görünürlük ile sınırlı değildir. Acil servislerde hasta kayıt ekranlarının görünür olması, hasta dosyalarının açık alanlarda bulunması veya sağlık çalışanlarının hastaya ait bilgileri diğer kişiler tarafından duyulabilecek şekilde paylaşması bilgi mahremiyeti açasından da risk

oluşturmaktadır. Bilgi mahremiyeti ihlali oluşturan uygulamalar kişisel sağlık verilerinin korunmasına ilişkin hukuki yükümlülükler açısından da önemli bir sorun teşkil etmektedir.

Mahremiyet ihlalleri hastaların sağlık hizmetlerinden duyduğu memnuniyeti azaltmakta, sağlık personeli ile iletişim kurmalarını zorlaştırmakta ve tedavi süreçlerine ilişkin güven duygusunu zayıflatabilmektedir. Acil servislerde mahremiyetin korunmasını sadece etik bir gereklilik olarak görmemek gerekir hasta güvenliği ve sağlık hizmetlerinin niteliği açısından önemli bir unsur olarak değerlendirilmelidir.

Mahremiyetin korunacağı beklentisi hastanın hekimine duyduğu güvenle ilişkilidir. Hastayı riske atacak gecikmelerden kaçınmak, muayene, tetkik ve tedavi süreçlerinde mahremiyete özen göstermek, başvuran hasta beklentilerinin karşılanması açısından önemlidir (Öztürk, Sayılıgil, Musmul, & Acar, 2018:26).

Acil servislerde mahremiyet sorunu çoğu zaman iki temel nedenle derinleşmektedir. Birincisi, zaman baskısı ve işleyiş yoğunluğu nedeniyle işlevselliğin mahremiyetin önüne geçmesi, ikincisi ise mevcut mekânların kullanıcı yoğunluğuna ve değişen sağlık hizmeti gereksinimlerine cevap verememesidir. Bu kapsamda acil servislerde mahremiyet, yalnızca davranışsal önlemlerle sağlanabilecek bir olgu olmayıp mekânsal tasarım kararlarıyla desteklenmesi gereken önemli bir tasarım meselesidir.

4.ACİL SERVİSLERDE HASTA MAHREMİYETİNİ ETKİLEYEN MEKÂNSAL FAKTÖRLER VE MAHREMİYETİ DESTEKLEYEN TASARIM STRATEJİLERİ

4.1 Acil Servis Girişlerinin Ayırıştırılması (Ambulans ve Ayaktan Hasta Girişi)

Acil servislerde ambulansla getirilen hastalar ile ayaktan başvuran hastalar için ayrı girişlerin planlanması, hasta güvenliği ve mahremiyet açısından önemli bir mekânsal düzenleme olarak kabul edilmektedir. Ambulans girişinin ayrı planlanması, kritik durumda olan hastaların diğer kullanıcılar tarafından görülmesini engelleyerek görsel mahremiyetin korunmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca bu düzenleme sayesinde ağır hastalar, bekleme alanındaki yoğunluk ve karmaşadan etkilenmeden doğrudan müdahale alanına ulaştırılabilmektedir. Girişlerin ayırıştırılması acil servis içerisindeki dolaşım akışının düzenlenmesine de katkı sağlamaktadır. Sedyeye ile taşınan kritik hastalar ile ayaktan başvuran hastaların aynı dolaşım aksını kullanması hem güvenlik hem de operasyonel verimlilik açısından çeşitli sorunlara yol açabilmektedir. Ayrı girişler sayesinde hasta, refakatçi ve sağlık personeli hareketlerinin birbiriyle çakışması azaltılarak mekânsal akış kontrollü hâle getirilmektedir. Bununla birlikte ambulans

girişlerinin bekleme alanlarından uzak konumlandırılması, siren sesi, sedye hareketleri ve acil müdahale süreçlerinden kaynaklanan gürültünün diğer kullanıcılar üzerindeki olumsuz etkisini azaltmaktadır. Ayrıca ağır yaralı veya kritik hastaların diğer hastalar tarafından görülmesi özellikle çocuklar ve hasta yakınları üzerinde psikolojik stres oluşturabilmektedir. Ayrıştırılmış giriş düzeni bu tür travmatik görsel karşılaşmaları azaltarak kullanıcı deneyimini iyileştirmektedir. Ambulans girişlerinin ise doğrudan resüsitasyon, travma ve acil müdahale alanlarına bağlanan kontrollü bir dolaşım sistemi ile tasarlanması, müdahale süresini kısaltarak acil sağlık hizmetlerinin etkinliğini artırmaktadır. Acil servislerde adli vakalar, güvenlik riski taşıyan hastalar veya gizlilik gerektiren durumlarda getirilen bireylerin diğer kullanıcılar tarafından görülmemesi de önemli bir mahremiyet ve güvenlik gerekliliğidir. Ambulans girişlerinin kontrollü ve sınırlı erişime sahip alanlar olarak tasarlanması, adli kontrol altında getirilen hastaların veya özel güvenlik gerektiren vakaların diğer hastalarla temas etmeden müdahale alanlarına yönlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu tasarım stratejisi hasta mahremiyetinin korunmasına ve hastane içerisindeki güvenlik yönetiminin etkin şekilde sağlanmasına katkıda bulunmaktadır.

4.2 Mekânsal Organizasyon ve Açık Plan Düzen

Acil servislerde hasta mahremiyetini etkileyen en temel unsur mekânsal organizasyondur. Özellikle açık planlı müdahale alanları, hasta yatakları arasındaki mesafenin yetersiz olması ve işlevsel alanların birbirinden yeterince ayrılmaması, hastaların tedavi süreçlerinin diğer kullanıcılar tarafından görülmesine neden olabilmektedir. Bu tür mekânsal düzenleme sorunları görsel mahremiyetin zayıflamasına yol açmasının yanı sıra hastaların kendilerini güvende ve rahat hissetme düzeyini de olumsuz yönde etkilemektedir. Acil servislerin mekânsal planlamasında işlevsel alanların birbirinden ayrılması ve hasta bakım alanlarında görsel kontrolün sınırlandırılması önem taşımaktadır.

Açık plan düzen, sağlık yapılarında farklı işlevlerin tek bir geniş mekân içerisinde, sabit duvarlarla tamamen ayrılmadan konumlandırıldığı planlama yaklaşımını ifade etmektedir. Açık planlı mekansal organizasyon sağlık personelinin hastaları aynı anda izleyebilmesine ve müdahale süreçlerinin hızlı yürütülmesine olanak sağlasa da hasta mahremiyeti açısından çeşitli sorunlar ortaya çıkarabilmektedir. Özellikle müdahale alanlarında birden fazla hasta yatağının aynı mekân içerisinde yer alması, tedavi süreçlerinin diğer hastalar ve refakatçiler tarafından görülebilmesine neden olabilmektedir.

Açık plan düzen bir tek görsel mahremiyeti olumsuz etkilemez akustik mahremiyeti de olumsuz etkileyebilmektedir. Hastalara ait tıbbi bilgilerin sağlık personeli tarafından açık bir ortamda paylaşılması veya hasta ile yapılan

görüşmelerin çevredeki diğer kullanıcılar tarafından duyulabilmesi, mahremiyet ihlallerine yol açabilmektedir. Hasta sağlık personeli görüşmelerinin çevredeki kişiler tarafından duyulabilmesi hastaların kendilerini rahat ifade edememelerine ve sağlık hizmeti sürecinde psikolojik stres yaşamalarına neden olabilmektedir. Açık plan düzenin akustik ve mahremiyet açısından oluşturduğu sorunlardan dolayı acil servis tasarımında açık plan düzenin tamamen ortadan kaldırılması yerine, mahremiyeti destekleyen mekânsal çözümlerle dengelenmesi önerilmektedir. Hasta yatakları arasında yeterli mesafenin sağlanması, yarı geçirgen bölücü panellerin kullanılması, gerektiğinde kapanabilen perde veya modüler bölme sistemlerinin tasarlanması ve müdahale alanlarının işlevsel alt birimlere ayrılması mahremiyetin korunmasına katkı sağlayan tasarım yaklaşımları arasında yer almaktadır. Böylece sağlık personelinin görsel kontrolü sürdürülürken hastaların tedavi süreçlerinde daha güvenli ve mahrem bir mekânsal deneyim yaşamaları sağlanabilmektedir.

4.3 Triyaj Alanlarının Yerleşimi

Trijaj alanı, hastanın acil servis ile ilk temas kurduğu, sağlık durumuna ilişkin temel bilgilerin paylaşıldığı ve önceliklendirme kararlarının verildiği kritik bir mekândır. Ancak bu alanın açık planlı olması, bekleme alanına çok yakın konumlandırılması ya da yoğun dolaşım hattı üzerinde yer alması hem işitsel hem de görsel mahremiyet açısından sorunlara yol açabilmektedir. Hastaların sağlık geçmişi, şikâyetleri veya kişisel bilgileri bu süreçte diğer kullanıcılar tarafından duyulabilmekte ya da hasta değerlendirmesi dışarıdan izlenebilmektedir. Triyaj alanlarının açık planlı olması ve yoğun dolaşım alanlarıyla ilişkili konumlandırılmasının yol açtığı işitsel ve görsel mahremiyet sorunları sebebiyle triyaj alanlarının mekânsal olarak kontrollü, yarı kapalı veya mahremiyeti destekleyen bir düzen içinde planlanması gerekmektedir.

Trijaj değerlendirmesi sırasında hastalar çoğu zaman sağlık geçmişleri, mevcut şikâyetleri ve kişisel durumlarına ilişkin hassas bilgileri sağlık personeli ile paylaşmaktadır. Mahremiyet açısından triyaj alanlarının mümkün olduğunca tekli değerlendirme odaları şeklinde planlanması, hastaların kendilerini daha güvende hissetmelerini sağlayarak gerekli bilgileri daha açık ve doğru şekilde ifade edebilmelerine olanak tanımaktadır. Hastanın sağlık durumu ile ilgili doğru bilgilerin paylaşılması, triyaj sürecinde yapılacak önceliklendirme kararlarını doğrudan etkileyebildiği gibi uygulanacak tedavi sürecinin yönlendirilmesinde de önemli bir rol oynamaktadır.

Ayrıca triyaj görüşmeleri sırasında istismar, şiddet veya diğer adli nitelik taşıyabilecek durumlara ilişkin bulguların ortaya çıkması da mümkündür. Bu tür hassas vakalarda sağlık çalışanlarının gerekli değerlendirmeleri yapabilmesi ve ilgili kurumlara bildirimde bulunabilmesi için hastanın kendini rahat ifade

edebileceği mahrem bir ortamın sağlanması büyük önem taşımaktadır. Hassas vakalarda triyaj alanlarının mekânsal tasarımında mahremiyetin korunması, hasta konforu ile sınırlı bir konu olarak görülmemeli aynı zamanda adli vakaların doğru biçimde tespit edilmesi ve sağlık çalışanlarının mesleki sorumluluklarını yerine getirebilmesi açısından da önemli bir gereklilik olarak değerlendirilmelidir.

4.4 Bekleme Alanlarının Tasarımı

Bekleme alanları, hasta ve refakatçilerin yoğun şekilde bulunduğu ve mahremiyet sorunlarının en görünür hâle geldiği mekânlar arasındadır. Kalabalık, gürültülü ve açık planlı bekleme alanları hastalara ait kişisel bilgilerin başkaları tarafından duyulmasına, sedye üzerindeki hastaların görünür olmasına ve kullanıcıların kendilerini sürekli gözlem altında hissetmelerine neden olabilmektedir. Özellikle farklı hasta gruplarının aynı alanda uzun süre beklemek zorunda olması mahremiyet ve psikolojik konfor açısından olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Travma, kırık ve çıkık gibi ortopedik sorunları olan hastalar, solunum yolu enfeksiyonları veya bulaşıcı hastalık şüphesi taşıyan bireyler, psikolojik veya psikiyatrik sorunlar yaşayan hastalar, kronik hastalıklara bağlı şikâyetlerle başvuran kişiler ve genel sağlık sorunları nedeniyle değerlendirme bekleyen hastalar çoğu zaman aynı bekleme alanını paylaşmaktadır. Bulaşıcı hastalık taşıma riski bulunan hastaların diğer kullanıcılarla uzun süre aynı ortamda bulunması enfeksiyon yayılımı açısından risk oluşturabilmektedir. Bunun yanında psikolojik sorunlar yaşayan veya travmatik bir durum nedeniyle acil servise başvuran hastaların kalabalık ve kontrolsüz bir bekleme ortamında bulunmaları stres, kaygı ve huzursuzluk düzeylerinin artmasına neden olabilmektedir. Ayrıca ağır yaralanma veya ciddi sağlık sorunları yaşayan hastaların sedye üzerinde bekleme alanlarında görünür olması, diğer kullanıcılar üzerinde kaygı ve psikolojik rahatsızlık yaratabilmektedir.

Bekleme alanlarının planlanmasında mekânsal ayırışma, kullanıcı yoğunluğu ve görsel kontrol unsurlarının dikkate alınması önemlidir. Karma acil servis yapısı özellikle çocuklar, yaşlı bireyler ve hassas hasta grupları üzerinde olumsuz bir etki oluşturabilmektedir. Acil servis bekleme alanlarının tasarımında hasta çeşitliliği, enfeksiyon kontrolü ve psikolojik konfor gibi unsurların dikkate alınması gerekmektedir.

Bekleme alanlarının farklı hasta gruplarına göre alt bölümlere ayrılması, bulaşıcı hastalık şüphesi bulunan hastalar için ayrı bekleme alanlarının oluşturulması ve sedye trafiğinin bekleme alanından görsel olarak ayrıştırılması mahremiyetin ve kullanıcı konforunun korunmasına katkı sağlayan mekânsal tasarım yaklaşımları arasında yer almaktadır.

4.5 Muayene ve Müdahale Alanları

Muayene ve müdahale alanları, hasta mahremiyetinin en üst düzeyde korunması gereken mekânlar arasında yer almaktadır. Ancak birçok acil serviste bu alanların perde sistemleri ile ayrıldığı ya da açık plan düzen içerisinde çözümlendiği görülmektedir. Bu tür mekânsal düzenlemeler hem görsel hem de işitsel mahremiyetin yeterli düzeyde sağlanamamasına neden olabilmektedir. Müdahale sırasında kullanılan dil, hasta ile sağlık personeli arasında gerçekleşen tıbbi konuşmalar ve hastanın bedeninin görünürlüğü yeterli mekânsal ayırışma sağlanmadığında mahremiyet ihlaline dönüşebilmektedir. Özellikle acil servis ortamlarında gerçekleştirilen muayene ve müdahalelerin çoğu hızlı ve yoğun bir çalışma temposu içerisinde yürütüldüğünden, mekânsal yetersizlikler mahremiyet ihlallerini daha görünür hale getirebilmektedir.

Acil servislerde muayene ve müdahale alanları aynı zamanda sağlık çalışanlarının en yoğun dolaşım gösterdiği mekânlar arasında yer almaktadır. Doktorlar, hemşireler, paramedikler, teknisyenler ve destek personelinin eş zamanlı olarak bu alanlara giriş çıkış yaptığından yoğun bir hareketlilik söz konusudur. Özellikle kritik ve acil müdahale gerektiren durumlarda bu hareketlilik daha da artmakta, kısa süre içerisinde birden fazla sağlık çalışanının aynı mekânda bulunması gerekebilmektedir. Bu yoğun insan trafiği, mekânsal düzenleme yeterli düzeyde planlanmadığında hasta mahremiyetini ve çalışma düzenini olumsuz etkileyebilmektedir. Acil müdahale alanlarında yaşanan hızlı ve yoğun giriş çıkışlar, sağlık personelinin değil zaman zaman hasta yakınlarının da kontrolsüz şekilde müdahale alanlarına yönelmesine neden olabilmektedir. Kontrolsüz geçişler hem hasta mahremiyetinin ihlal edilmesine hem de sağlık personelinin çalışma ortamının kesintiye uğramasına yol açabilmektedir. Resusitasyon odasında yatan hastanın görsel ve işitsel olarak gizliliği sağlanmalı, hasta yakınlarının ve diğer hastaların adı geçen alanla ilişkileri engellenmelidir (Karataş Cıplak, 2007:37). Özellikle müdahale odalarının konumlandırılmasında hasta ve hasta yakınlarının doğrudan görüş alanında bulunmaması önemli bir tasarım kriteri olarak değerlendirilmektedir. Müdahale alanlarının ana dolaşım akslarından ve bekleme alanlarından görsel olarak ayrıştırılması, mahremiyetin korunması açısından önemli bir mekânsal strateji oluşturmaktadır.

Akyüz, Çevik ve Uğurlu (2021) çalışmalarında hastalar tedavi ve bakım süreçlerinde fiziksel mahremiyetin korunmasında dikkat edilmesi için yapılması gereken uygulamaları, fiziksel işlem ve bakım öncesi perde/paravan çekilerek başkalarının görmeyeceği şekilde gizliliğin sağlanması, fiziksel işlem/bakım sırasında odada hasta dışında başkalarının olmamasına özen gösterilmesi, tedavi ve bakım yapılmadan önce bilgilendirilme ve hastanın onayının alınması olarak ifade etmiştir.

Müdahale odalarının kapalı veya yarı kapalı mekânsal düzenlemelerle tasarlanması, kapı sistemlerinin kontrollü erişime olanak tanıyacak şekilde planlanması ve yetkisiz girişlerin engellenmesi büyük önem taşımaktadır. Kapıların otomatik kapanma mekanizmalarına sahip olması, yetkili sağlık personelinin erişimine izin veren kartlı geçiş sistemleri veya biyometrik doğrulama (parmak izi gibi) sistemlerinin kullanılması, kritik müdahale anlarında hasta yakınlarının ve yetkisiz kişilerin müdahale alanına girişini engelleyebilmektedir. Bu tür kontrollü erişim sistemleri mahremiyetin korunmasıyla birlikte acil müdahale sürecinin kesintisiz ve güvenli bir şekilde yürütülmesini de desteklemektedir. Muayene ve müdahale alanlarının planlanmasında mekânsal ayırımın sağlanması yeterli olmamaktadır görsel ve işitsel mahremiyetin korunmasına yönelik mimari çözümler, kontrollü erişim sistemleri ve dolaşım organizasyonu birlikte ele alınmalıdır. Bu yaklaşım, hem hasta mahremiyetinin korunmasına katkı sağlamak hem de sağlık çalışanlarının yoğun ve kritik müdahale süreçlerini daha verimli ve güvenli bir şekilde sürdürebilmelerine olanak tanımaktadır.

4.6 Dolaşım Alanlarının Mekânsal Kurgusu

Hastane iç mekânlarında dolaşım sistemleri, kullanıcı hareketlerinin düzenlenmesi ve mekânsal görünürlüğün kontrol edilmesi açısından hasta mahremiyetini doğrudan etkileyen önemli tasarım bileşenleridir. Koridorlar, sedye geçiş alanları ve giriş çıkış noktaları gibi dolaşım alanları bu sistemin temel mekânsal unsurlarını oluşturmaktadır. Hastaların sedye ile taşınırken diğer kullanıcılar tarafından görülmesi, müdahale alanlarının koridorlardan doğrudan izlenebilmesi ve kullanıcı hareketlerinin kontrolsüz biçimde aynı güzergâhlarda kesişmesi mahremiyet sorunlarını artırabilmektedir. Dolaşım kurgusunun sadece ulaşım verimliliği açısından incelemek gerekir görünürlük kontrolü ve mahremiyetin korunması açısından da ele alınması gerekmektedir. Hastanelerde dolaşım sisteminin önemli bir bileşeni olan asansörler de mahremiyet ve kullanıcı hareketlerinin düzenlenmesi açısından kritik rol oynamaktadır. Özellikle hasta asansörleri, sedye ve tekerlekli sandalye ile taşınan hastaların farklı katlara güvenli ve hızlı şekilde ulaştırılmasını sağlamak amacıyla tasarlanmakta olup, bu alanların genel ziyaretçi dolaşımından mümkün olduğunca ayrıştırılması gerekmektedir. Hasta asansörlerinin ana koridorlar veya yoğun ziyaretçi alanlarıyla doğrudan ilişkilendirilmesi, sedye ile taşınan hastaların diğer kullanıcılar tarafından görünmesine mahremiyetin zedelenmesine neden olabilmektedir. Hasta asansörlerinin, acil servis, yoğun bakım, ameliyathane ve görüntüleme birimleri gibi kritik klinik alanlarla kontrollü ve kısa mesafeli bağlantılar kuracak şekilde konumlandırılması önerilmektedir. Bununla birlikte, personel asansörlerinin hasta ve ziyaretçi dolaşımından ayrı planlanması da

sağlık çalışanlarının hızlı ve kesintisiz hareket edebilmesi açısından önem taşımaktadır. Personel asansörleri, özellikle ameliyathane, yoğun bakım, laboratuvar ve steril alanlar arasında lojistik akışın sağlanmasında etkin bir rol üstlenmektedir. Bu asansörlerin ayrı bir dolaşım hattı içinde kurgulanması, personel hareketlerinin hızını artırmakta ve hasta ile ziyaretçi akışı ile kesişmeleri azaltarak mekânsal karmaşayı önlemektedir.

Acil servis planlamasında hasta, sağlık personeli ve hasta yakınlarının dolaşım alanlarının birbirinden ayrılması mahremiyetin korunmasında önemli bir tasarım kriteridir. Hasta bakım alanlarına erişimin kartlı veya elektronik geçiş sistemleri gibi yöntemlerle kontrollü olması, hasta yakınlarının tedavi ve müdahale alanlarını doğrudan görmesini engelleyerek görsel mahremiyeti güçlendirmektedir. Dolaşım alanlarının doğru kurgulanması sağlık personelinin çalışma verimliliğini artırırken hasta bakım süreçlerinin daha kontrollü bir şekilde yürütülmesini sağlamaktadır.

Dolayısıyla hastane iç mekân tasarımında dolaşım organizasyonu planlanırken hasta, personel ve ziyaretçi hareketlerinin mümkün olduğunca ayrıştırılması, görüş hatlarının kontrol altına alınması ve sedye ile taşınan hastaların kamusal alanlarda görünürlüğünü azaltacak mekânsal çözümlerin geliştirilmesi hasta mahremiyetinin korunması açısından önemli bir tasarım kriteri olarak değerlendirilmelidir.

4.7 Hasta Yakınları ile Görüşme Alanları

Acil servislerde hasta yakınlarının bilgilendirilmesi ve görüşmelerin gerçekleştirilmesi için özel görüşme odalarının bulunması hasta mahremiyetinin korunmasına katkı sağlayan önemli mekânsal düzenlemelerden biridir. Bu tür alanlar sayesinde hasta hakkında paylaşılan tıbbi bilgiler diğer kullanıcılar tarafından duyulmadan aktarılabilen ve hasta ile yakınlarının psikolojik konforu desteklenmektedir.

4.8 Akustik Konfor ve İşitsel Mahremiyet

Acil servislerde alarm sesleri, tıbbi cihaz sesleri, personel iletişimi ve kullanıcı yoğunluğu nedeniyle ortam gürültüsü oldukça yüksek olabilmektedir. Yüksek ses seviyesi kullanıcıların stres düzeyini artırmakta ve hastalara ait kişisel bilgilerin başkaları tarafından duyulmasına neden olarak işitsel mahremiyeti zedeleyebilmektedir. Triyaj, danışma ve tedavi alanlarında akustik kontrolün yetersiz olması hastaların mahremiyet algısını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Mekânsal tasarım sürecinde ses yalıtımı, akustik malzeme kullanımı ve gürültü kontrolüne yönelik düzenlemeler önemli bir yer tutmaktadır.

4.9 Bilgi Güvenliği ve Dijital Görünürlük

Açıkta bırakılan hasta dosyaları, herkesin görebileceği konumda bulunan bilgisayar ekranları, hasta bilgi çağrı ekranları, yüksek sesle yapılan hasta çağrıları veya herkesin erişebileceği kayıt alanları bilgi mahremiyetini zayıflatabilmektedir. Özellikle hasta adının, kimlik bilgilerinin ya da işlem detaylarının kamusal alanlarda bulunan dijital çağrı ekranlarında açık biçimde görüntülenmesi, kişisel sağlık verilerinin istemeden üçüncü kişiler tarafından görülmesine neden olabilmektedir. Dijital sistemlerin, hasta bilgi çağrı ekranlarının, kayıt noktalarının ve bilgi paylaşım alanlarının mekânsal yerleşimi mahremiyetin korunmasına katkı sağlayacak şekilde planlanmalıdır. Ekranların konumlandırılması, ilgili kullanıcıların görebileceği açılarda yerleştirilmesi ve kişisel bilgilerin sınırlı biçimde gösterilmesi gibi tasarım ve yönetim stratejeleri bilgi mahremiyetinin korunmasında önemli rol oynamaktadır.

5.ACİL SERVİSLERDE MAHREMİYET SORUNLARININ MEKÂNSAL ANALİZİ

Acil servisler, farklı klinik süreçlerin ve kullanıcı hareketlerinin aynı mekânsal yapı içinde eş zamanlı gerçekleştiği, yüksek hareketliliğe sahip sağlık birimleri olarak tanımlanmaktadır. Acil servislerde görülen yoğunluk ve işlevsel çeşitlilik, hasta mahremiyetinin korunmasını zorlaştıran önemli mekânsal sorunları da beraberinde getirmektedir. Hasta mahremiyeti, etik ve hukuki bir gereklilik değildir hastaların kendilerini güvende ve rahat hissetmelerini sağlayan sağlık hizmetinin kalitesini doğrudan etkileyen temel tasarım kriteridir. Ancak birçok acil servis yapısında mekânsal planlama kararlarının mahremiyet gereksinimlerinin göz önünde bulundurulmadığı görülmektedir. Acil servislerin mekânsal organizasyonu, dolaşım kurgusu, işlevsel alanların yerleşimi ve akustik düzenlemeleri hasta mahremiyetini doğrudan etkileyen temel tasarım bileşenleri olarak değerlendirilmektedir.

Acil servislerde mahremiyet sorunlarının önemli bir bölümü giriş organizasyonundan kaynaklanmaktadır. Ambulansla getirilen hastalar ile ayaktan başvuran hastaların aynı girişleri kullanması hem hasta güvenliği hem de görsel mahremiyet açısından çeşitli problemlere yol açabilmektedir. Kritik durumda olan hastaların diğer kullanıcılar tarafından görülmesi, özellikle travma veya ağır yaralanma vakalarında hasta ve hasta yakınlarına psikolojik açıdan olumsuz bir deneyim yaratabilmektedir. Ambulans girişlerinin ayaktan hasta girişlerinden ayrı planlanması, ağır hastaların doğrudan müdahale alanlarına ulaştırılmasını sağlarken görsel mahremiyetinde korunmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıştırılmış giriş sistemleri, acil servislerdeki yoğunluğu azaltarak hasta akışının daha kontrollü şekilde yönetilmesine olanak tanımaktadır.

Mekânsal organizasyon ve planlama yaklaşımı da acil servislerde mahremiyet üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Özellikle açık planlı müdahale alanları, hasta yatakları arasındaki mesafelerin yetersiz olması ve işlevsel alanların birbirinden yeterince ayrılmaması, hastaların tedavi süreçlerinin diğer kullanıcılar tarafından görülebilmesine neden olabilmektedir. Açık planlı müdahale alanları görsel mahremiyeti zedelemekte hastaların kendilerini güvende ve rahat hissetme düzeyini düşürmektedir. Açık planlı sistemler sağlık personeli açısından görsel kontrol ve hızlı müdahale avantajı sağlasa da hasta mahremiyeti açısından önemli dezavantajlar oluşturabilmektedir. Acil servislerin mekânsal planlamasında işlevsel alanların birbirinden ayrılması, hasta bakım alanlarının yarı kapalı veya kontrollü mekânsal düzenlemelerle desteklenmesi önemli bir tasarım yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir.

Acil servislerde hasta ile ilk temasın kurulduğu triyaj alanları da mahremiyet açısından kritik mekânlar arasında yer almaktadır. Trijaj sürecinde hastaların sağlık geçmişi, şikâyetleri ve kişisel bilgileri sağlık personeli ile paylaşmakta ve hastanın aciliyet durumu değerlendirilmektedir. Ancak bu alanların bekleme alanlarına çok yakın konumlandırılması veya yoğun dolaşım hatları üzerinde yer alması, hastalara ait bilgilerin diğer kullanıcılar tarafından duyulmasına ya da değerlendirme sürecinin dışarıdan izlenebilmesine neden olabilmektedir. Trijaj alanlarının konumlandırılmasından kaynaklanan hatalar işitsel ve görsel mahremiyet açısından önemli sorunlar doğurmaktadır. Bu nedenle triyaj alanlarının kontrollü mekânsal düzenlemeler içerisinde, yarı kapalı veya mahremiyeti destekleyen mimari çözümlerle planlanması hasta mahremiyetinin korunması açısından önemli bir gereklilik olarak görülmektedir.

Bekleme alanları da acil servislerde mahremiyet sorunlarının en görünür olduğu mekânlardan biridir. Hasta ve refakatçilerin yoğun şekilde bulunduğu bu alanlarda kalabalık, gürültü ve mekânsal yoğunluk mahremiyet algısını önemli ölçüde zayıflatabilmektedir. Sedyeye ile getirilen hastaların bekleme alanlarından geçmesi, hasta bilgilerinin yüksek sesle paylaşılması veya farklı hasta gruplarının aynı alanı uzun süre kullanmak zorunda kalması görsel ve de işitsel mahremiyet açısından çeşitli sorunlara yol açabilmektedir. Kullanıcıların sürekli gözlem altında olduklarını hissetmeleri psikolojik konforu da olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bekleme alanlarında ortaya çıkan mahremiyet ve konfor sorunları nedeniyle bekleme alanlarının planlanmasında kullanıcı yoğunluğu, mekânsal ayrışma ve görsel kontrol unsurlarının dikkate alınması, farklı kullanıcı gruplarına yönelik alt bekleme alanlarının oluşturulması ve mekânsal düzenlemelerle mahremiyetin desteklenmesi önem taşımaktadır.

Muayene ve müdahale alanları, hasta mahremiyetinin en üst düzeyde korunması gereken mekânlar arasındadır ancak birçok acil serviste bu alanların

perde sistemleri ile ayrıldığı ya da açık plan düzen içerisinde çözüldüğü görülmektedir. Perde, paravan gibi mekânsal düzenlemeler hem görsel hem de işitsel mahremiyetin yeterli düzeyde sağlamamaktadır. Müdahale sırasında gerçekleştirilen tıbbi işlemler, hasta ile sağlık personeli arasında gerçekleşen konuşmalar ve hastanın bedeninin görünürlüğü yeterli mekânsal ayrışma sağlanmadığında mahremiyet ihlallerine yol açabilmektedir. Resüsitasyon odaları gibi kritik müdahale alanlarında hastanın görsel ve işitsel gizliliğinin korunması büyük önem taşımaktadır. Muayene ve müdahale alanlarının kapalı ya da yarı kapalı mekânsal düzenlemelerle tasarlanması ve müdahale süreçlerinin dışarıdan görünürlüğünü sınırlayan mimari çözümlerle desteklenmesi gerekmektedir.

Koridorlar, sedye geçiş alanları ve giriş noktaları gibi dolaşım alanlarının kontrolsüz biçimde kurgulanması hastaların diğer kullanıcılar tarafından görülmesine neden olabilmektedir. Sedye ile taşınan hastaların yoğun ziyaretçi alanlarından geçirilmesi veya müdahale alanlarının koridorlardan doğrudan izlenebilmesi mahremiyet sorunlarını artırmaktadır. Hasta, personel ve ziyaretçi dolaşımının mümkün olduğunca ayrıştırılması, kritik klinik alanların kamusal dolaşım hatlarından uzak planlanması ve görüş hatlarının kontrol altına alınması mahremiyetin korunmasına katkı sağlayan önemli tasarım stratejileridir.

Hastane iç mekân organizasyonunda asansör sistemleri dolaşım düzeninin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Sedye ve tekerlekli sandalye ile taşınan hastaların farklı katlara ulaştırılmasını sağlayan hasta asansörlerinin ziyaretçi dolaşımından ayrılması mahremiyet açısından büyük önem taşımaktadır. Hasta asansörlerinin yoğun ziyaretçi alanlarıyla doğrudan ilişkilendirilmesi sedye ile taşınan hastaların diğer kullanıcılar tarafından görülmesine neden olabilmektedir. Hasta asansörlerinin acil servis, yoğun bakım, ameliyathane ve görüntüleme birimleri ile doğrudan ve kontrollü bağlantılar kuracak şekilde planlanması önerilmektedir. Benzer şekilde personel asansörlerinin de hasta ve ziyaretçi dolaşımından ayrı kurgulanması sağlık çalışanlarının hızlı ve kesintisiz hareket edebilmesini sağlayarak mekânsal karmaşayı azaltmaktadır.

Acil servis planlamasında hasta, sağlık personeli ve hasta yakınlarının dolaşım alanlarının birbirinden ayrılması mahremiyet açısından önemli bir tasarım kriteridir. Tedavi ve müdahale alanlarına erişimin kontrollü geçiş sistemleri ile düzenlenmesi, hasta yakınlarının bakım alanlarını doğrudan görmesini engelleyerek görsel mahremiyetin korunmasına katkı sağlamaktadır. Hasta sağlık personeli ve hasta yakınlarının dolaşım alanlarının ayrılması ile tedavi alanlarına kontrollü erişim sağlayan mekânsal düzenlemeler sağlık personelinin çalışma verimliliğini artırmaktadır ve hasta bakım süreçlerinin daha düzenli bir şekilde yürütülmesini mümkün kılmaktadır. Acil servis planlamasında hasta

mahremiyetinin korunmasına katkı sağlayabilecek önemli yaklaşımlardan biri de farklı hasta gruplarına yönelik acil servis birimlerinin mekânsal olarak ayrıştırılmasıdır. Özellikle nüfus yoğunluğunun yüksek olduğu büyük şehirlerde ya da hastane sayısının sınırlı olduğu küçük yerleşimlerde acil servislerin tüm hasta gruplarına aynı mekânsal yapı içerisinde hizmet vermesi çeşitli mahremiyet, güvenlik ve enfeksiyon kontrolü sorunlarına yol açabilmektedir. Bu bağlamda bulaşıcı hastalıklar, çocuk hastalıkları ve psikiyatrik aciller gibi farklı klinik gereksinimlere sahip hasta grupları için ayrı acil servis alanlarının planlanması önerilmektedir. Çocuk acilleri, pediatrik hastaların fiziksel ve psikolojik gereksinimlerine uygun daha kontrollü ve güvenli mekânlar oluşturulmasına olanak tanırken, psikiyatrik acillerin ayrı planlanması hem hasta hem de diğer kullanıcıların güvenliğini artırmaktadır. Benzer şekilde bulaşıcı hastalıklara yönelik ayrıştırılmış acil alanlar, enfeksiyon riskinin kontrol altına alınmasına katkı sağlamaktadır. Bu tür mekânsal ayrışmalar hasta mahremiyetinin korunmasını desteklemektedir ve sağlık hizmetlerinin daha düzenli, güvenli ve etkin bir şekilde yürütülmesine de olanak tanımaktadır.

Hasta mahremiyetinin korunmasında hasta yakınları ile gerçekleştirilen görüşmeler için özel alanların bulunması önemli bir mekânsal gereklilik olarak değerlendirilmektedir. Acil servislerde hasta durumuna ilişkin tıbbi bilgilerin paylaşılması çoğu zaman bekleme alanlarında veya açık alanlarda gerçekleşebilmektedir. Açık alanda tıbbi bilgilerin paylaşılması hastaların kişisel bilgilerinin başkaları tarafından duyulmasına neden olmakta, hasta yakınlarının psikolojik olarak zor bir süreç yaşamasına yol açabilmektedir. Hasta yakınları ile yapılan görüşmeler için özel görüşme odalarının planlanması bilgi mahremiyetini korumakta ve kullanıcıların psikolojik konforunu desteklemektedir.

Acil servislerdeki alarm sesleri, tıbbi cihazlar, personel iletişimi ve yoğun kullanıcı hareketleri nedeniyle acil servislerde gürültü seviyesi oldukça yüksek olabilmektedir. Yüksek gürültü ortamı hastaların stres düzeyini artırmakta ve sağlık personelinin iletişimini zorlaştırmaktadır. Aynı zamanda hastalara ait kişisel bilgilerin başkaları tarafından duyulmasına neden olarak işitsel mahremiyetin zedelenmesine yol açabilmektedir. Mekânsal tasarım sürecinde akustik konforun sağlanması, ses yalıtım malzemelerinin kullanılması ve gürültü kontrolüne yönelik mimari düzenlemelerin yapılması hasta mahremiyetinin korunması açısından önemli bir gereklilik olarak görülmektedir.

Günümüzde sağlık hizmetlerinde dijital kayıt sistemlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte bilgi güvenliği ve dijital görünürlük de mahremiyet kavramının önemli bir parçası haline gelmiştir. Açıkta bırakılan hasta dosyaları, herkesin görebileceği konumda bulunan bilgisayar ekranları veya yüksek sesle yapılan hasta çağrıları hasta bilgilerinin kontrolsüz biçimde paylaşılmasına neden

olabilmektedir. Kayıt alanlarının ve dijital sistemlerin mekânsal yerleşimi de mahremiyetin korunmasını destekleyecek şekilde planlanmalıdır.

Acil servislerde hasta mahremiyetinin korunması, etik bir gereklilik olmanın yanında mekânsal tasarım sürecinde göz önünde bulundurulması gereken önemli bir planlama kriteridir. Giriş organizasyonundan dolaşım sistemlerine, müdahale alanlarından akustik düzenlemelere kadar pek çok mekânsal unsur mahremiyet algısını doğrudan etkilemektedir. Acil servislerin planlanmasında mekânsal ayırışma, görünürlük kontrolü, dolaşım organizasyonu ve akustik konfor gibi tasarım parametrelerinin bütüncül bir yaklaşımla ele alınması hasta mahremiyetinin güçlendirilmesine ve sağlık hizmetlerinin kalitesinin artırılmasına katkı sağlamaktadır.

7. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Hasta mahremiyeti, sağlık hizmetlerinde etik bir sorumluluğun ötesinde hukuki, psikolojik ve mekânsal boyutlarıyla ele alınması gereken temel bir hasta hakkıdır. Acil servisler yüksek hasta yoğunluğu, zaman baskısı, çok disiplinli çalışma yapısı ve sürekli değişen kullanıcı hareketleri nedeniyle mahremiyet ihlallerine açık sağlık birimleri arasında yer almaktadır. Acil servisler bu özellikleri nedeniyle mahremiyet ihlalleri riski yüksek alanlar olduğu için hasta mahremiyetinin korunması sağlık çalışanlarının mesleki yaklaşımıyla değil mekansal planlama ve iç mekân tasarımı kararlarıyla da ele alınmalıdır.

Çalışma kapsamında yapılan değerlendirmeler, acil servislerde hasta mahremiyetini etkileyen mekânsal unsurların girişlerin organizasyonu, açık plan düzen, triyaj alanlarının yerleşimi, bekleme alanlarının kurgusu, muayene ve müdahale alanlarının mekânsal niteliği, dolaşım sistemleri, görüşme alanları, akustik konfor ve dijital bilgi görünürlüğü gibi çok boyutlu bileşenlerden oluştuğunu ortaya koymaktadır. Söz konusu unsurların mahremiyet odaklı biçimde planlanmaması, hastaların görsel ve işitsel açıdan ifşa olmasına, kişisel sağlık verilerinin istem dışı paylaşılmasına kullanıcıların kendilerini güvensiz hissetmelerine neden olabilmektedir. Mekansal unsurların mahremiyet odaklı planlanması hasta konforunu, sağlık çalışanı hasta iletişimini, tedavi sürecine duyulan güveni ve sağlık hizmetinin niteliğini de olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Çalışmada ayrıca hasta mahremiyetinin yalnızca davranışsal ve yönetsel bir konu olmadığı, doğrudan doğruya mimari kurgu ve iç mekân organizasyonu ile ilişkili bir tasarım problemi olduğu vurgulanmıştır. Bu bağlamda ambulans ve ayaktan hasta girişlerinin ayrıştırılması, triyaj alanlarının kontrollü biçimde konumlandırılması, bekleme alanlarının farklı kullanıcı gruplarına göre düzenlenmesi, muayene ve müdahale alanlarında yeterli fiziksel ve görsel

ayrışmanın sağlanması, dolaşım sistemlerinde kullanıcı hareketlerinin denetlenmesi, akustik önlemlerin artırılması ve dijital bilgi görünürlüğünün sınırlandırılması, hasta mahremiyetinin korunmasına katkı sağlayan temel mekânsal stratejiler olarak öne çıkmaktadır.

Hasta mahremiyetinin korunması, Türkiye’de Hasta Hakları Yönetmeliği’nin “Mahremiyete Saygı Gösterilmesi” başlıklı 21. maddesi ile düzenlenmiş olup, ayrıca 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında sağlık verilerinin özel nitelikli kişisel veri olarak kabul edilmesi nedeniyle hukuki güvence altına alınmıştır. Sağlık yapılarında mahremiyetin sağlanması etik bir sorumluluk değildir, yerine getirilmesi gereken yasal bir yükümlülüktür. Sağlık kurumlarında alınan mekânsal tasarım kararlarının, kullanıcı konforu ve işlevsellik kadar hasta hakları ve veri güvenliği açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak acil servislerde hasta mahremiyeti, tasarım sürecine sonradan eklenen ikincil bir unsur olarak görmemek gerekir planlamanın başlangıç aşamasından itibaren dikkate alınması gereken temel bir tasarım ölçütü olarak ele alınmalıdır. Mahremiyet odaklı mekânsal yaklaşımlar, hasta haklarının korunmasına, psikolojik konforun artırılmasına, sağlık çalışanlarının daha verimli çalışmasına ve sağlık hizmetlerinin genel niteliğinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Bu doğrultuda mimarlar ve iç mimarlar tarafından geliştirilecek bütüncül, kullanıcı odaklı ve mahremiyet duyarlı tasarım yaklaşımlarının, acil servislerin mekânsal kalitesinin artırılmasında büyük rol oynamaktadır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Haliç Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü İç Mimarlık Ana Bilim Dalı'nda Doç. Dr. Fatma Ceyda GÜNEY YÜKSEL danışmanlığında yürütülmüş olan yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

Kaynakça

- AKYÜZ, E., ÇEVİK, B., & UĞURLU, Z. (2021). Hastaların Tedavi ve Bakım Süreçlerinde Fiziksel ve Bilgi Mahremiyetinin Korunmasına Yönelik Deneyim ve Görüşleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuku Tarihi Dergisi*, 177-188.
- AYGİN, D., & GÜL, A. (2020). Hasta Bilgilerinin Yönetimi Ve Gizliliğin Korunması. *İş Ahlakı Dergisi*, 79-100.
- ÇOBANOĞLU, N. (tarih yok). ETİK VE HUKUK AÇISINDAN TIBBÎ BİLİMSEL ETİK KURULLAR. IV. SAĞLIK HUKUKU KURULTAYI: 23.
- DÜLGER, M. V. (2014). Protection of Personal Data In Health Law And Patient Privacy. *İstanbul Medipol Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi*, 43-80.
- European Parliament And Council. (2016). Regulation (Eu) 2016/679 Of The European Parliament And Of The Council Of 27 April 2016 On The Protection Of Natural Persons With Regard To The Processing Of Personal Data And On The Free Movement Of Such Data (General Data Protection Regulation). Officia. <https://www.Ab.Gov.Tr/Siteimages/Resimler/Nihai-ABB-HCDB-GDPR.Pdf> adresinden alındı
- KARATAŞ ÇIPLAK, S. (2007). ACİL SERVİS MİMARİSİ. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ.
- KORKMAZ, Y. (2020). HASTA HAKKI OLARAK ÖZEL HAYATIN KORUNMASI BAĞLAMINDA BEDEN MAHREMİYETİ. *UYUŞMAZLIK MAHKEMESİ DERGİSİ*, 573-598.
- KÜZECİ, E. (2010). KİŞİSEL VERİLERİN KORUNMASI. Ankara Üniversitesi.
- NEZİR, B., & AKTAS, K. O. (2023). Türkiye’de Acil Servis Standartları ve Mekan Kurgusu: Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Örneği. *YDÜ Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 63-82.
- OZTURK, H., SAYGİLİ, O., MUSMUL, A., & ERGUN ACAR, N. (2018). The Perception of Privacy in the Emergency Department: Medical Faculty Hospital as A Case in Point. *Konuralp Medical Journal*, 26-33.
- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. (1998). Hasta hakları yönetmeliği 1 Ağustos 1998 tarih ve 23420 sayılı Resmî Gazete. <https://mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=4847&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5> adresinden alındı
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2016). Hasta mahremiyetine saygı gösterilmesi (Genelge No: 2016/10). Ankara: Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. . https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/4283/0/hasta-mahremiyetine-saygi-gosterilmesi-2016-10pdf.pdf?_tag1=96E870A967D2F4DBCBA0A86DF8607E4E533E467F adresinden alındı

Türkiye Cumhuriyeti. (2016). Kişisel verilerin korunması kanunu (Kanun No. 6698). Resmî Gazete. .
<https://mgm.adalet.gov.tr/Resimler/SayfaDokuman/211020191355056698%20KVKK.pdf> adresinden alındı



BÖLÜM 68

Aterosklerozda Güncel Farmakolojik Yaklaşımlar

Yasemin Ekinci¹

Giriş

Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı arterlerin intima tabakasında gelişen; apoB içeren lipoproteinlerin damar duvarında tutulması, endotelial işlev kaybı, kronik inflamasyon, hücresel yeniden şekillenme ve trombotik komplikasyonlarla ilerleyen dinamik bir hastalık sürecidir. Bu nedenle ateroskleroz, yalnızca kolesterol birikimiyle açıklanan pasif bir depo hastalığı olarak değil, damar duvarı biyolojisinin bozulduğu ve immün-metabolik etkileşimlerle süreklilik kazanan kronik bir arter hastalığı olarak değerlendirilmelidir. Sürecin erken döneminde endotel bütünlüğünün bozulması belirleyici bir basamaktır; çünkü bu bozulma ile birlikte vazodilatör, antitrombotik ve antiinflamatuvar denge zayıflar, vazokonstriksiyon eğilimi artar, lökosit adezyonu ve trombosit aktivasyonu kolaylaşır, ayrıca lipoproteinlerin subendotelial alana geçişi hızlanır. Böylece aterogenez için elverişli mikroskobik çevre oluşur (Jebari-Benslaiman ve diğerleri, 2022). Bu bozulmuş damar duvarı ortamında, özellikle apoB taşıyan lipoproteinlerin intimada tutulması lezyon gelişiminin merkezinde yer alır. Subendotelial alanda biriken LDL parçacıkları oksidatif ve enzimatik değişikliklere uğrayarak daha proinflamatuvar ve immünojenik bir özellik kazanır. Modifiye lipoproteinler, endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır ve monositlerin damar duvarına göçünü kolaylaştırır. İntimaya geçen monositler makrofajlara farklılaşır; bu hücreler modifiye lipoproteinleri fagosite ettikçe aşırı lipid yüklenmesine uğrar ve köpük hücre fenotipi kazanır.

Köpük hücrelerin birikimi, aterosklerozun erken morfolojik karşılığı olan yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Ancak bu aşama yalnızca pasif lipid depolanmasını değil, inflamasyonun kendini sürdürdüğü aktif bir lezyon çevresini temsil eder (Jebari-Benslaiman ve diğerleri, 2022). Lezyon ilerledikçe süreç yalnızca lipid birikimiyle sınırlı kalmaz; hücresel ölüm, yetersiz eferositoz, ekstrasellüler matriks yeniden düzenlenmesi ve düz kas hücresi yanıtı plağın yapısal mimarisini belirlemeye başlar. Bu dönemde nekrotik çekirdeğin büyümesi ve fibröz kapağın incelenmesi, plağın mekanik stabilitesini azaltır. Persistan inflamatuvar aktivite, matriks metalloproteinaz aracılı kolajen yıkımını

¹ Dr. Öğretim Görevlisi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, ORCID: 0009-0007-6957-5506

artırarak fibröz kapağı daha da zayıflatır. Sonuç olarak aterosklerotik plak, sabit bir yapı değil; inflamasyon, lipid yükü ve doku onarım kapasitesi arasındaki dengeye bağlı olarak biyolojik davranışı değişen canlı bir lezyondur. Başka bir ifadeyle, erken aterosklerotik birikim zaman içinde tromboza yatkın kırılğan bir plağa dönüşebilir (Douglas ve Channon, 2014). Bu kırılğanlaşma klinik açıdan en önemli sonucunu akut koroner sendromlar sırasında gösterir. Akut koroner sendromların büyük bölümü, aterosklerotik plağın trombojenik içeriğinin kanla temas etmesi sonucunda ortaya çıkar. Bu tablo en sık plak rüptürü ile ilişkilidir; ancak plak erozyonu da önemli ve klinik açıdan giderek daha fazla tanınan bir mekanizmadır. Rüptürde tipik olarak lipidten zengin nekrotik çekirdeği örten ince fibröz kap bozulurken, erozyonda çoğu zaman intakt fibröz kap üzerinde yüzeyel endotel kaybı ve buna eşlik eden trombüs dikkati çeker (Bentzon, Otsuka, Virmani ve Falk, 2014). Güncel intrakoroner görüntüleme verileri, özellikle optik koherens tomografinin, rüptür ile erozyon fenotiplerini ayırt etmede yüksek çözünürlük sağladığını ve lezyon morfolojisinin in vivo değerlendirilmesine imkân verdiğini göstermektedir. Bu ayırım yalnızca patobiyolojik açıdan değil, trombüs yükü, distal embolizasyon olasılığı ve girişimsel stratejilerin kişiselleştirilmesi açısından da klinik önem taşır (Kraler, Mueller, Libby ve Bhatt, 2025). Aterosklerozun güncel klinik önemi yalnızca akut olay oluşturma kapasitesinden kaynaklanmaz; aynı zamanda standart lipid düşürücü tedavilere rağmen kardiyovasküler olay riskinin tamamen ortadan kaldırılamaması da temel bir sorundur. Statinler, ezetimib ve PCSK9 eksenini hedefleyen tedavilerle LDL-kolesterol düzeylerinde belirgin azalma sağlanabilmesine rağmen, özellikle yerleşik aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde rekürren miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm riski devam etmektedir. Bu klinik gerçeklik, ateroskleroz yönetiminde “rezidüel risk” kavramının önem kazanmasına yol açmıştır (Ridker, 2017).

Rezidüel risk, yalnızca yetersiz LDL-kolesterol kontrolünü değil; apoB ile yansıtılan aterojenik partikül sayısını, trigliseridden zengin lipoproteinleri, lipoprotein(a) [Lp(a)] düzeylerini, inflamatuvar aktiviteyi, eşlik eden diyabet veya kronik böbrek hastalığını ve tedavi uyumsuzluğunu kapsayan daha geniş bir klinik çerçeveyi ifade eder (Soffer et al., 2024; Xu et al., 2024; González-Aguado et al., 2026). Bu nedenle çağdaş ateroskleroz yönetimi, yalnızca “LDL-kolesterolü düşürme” yaklaşımıyla sınırlanabilir. LDL-kolesterol, tedavinin temel hedefi olmaya devam etse de, hasta yönetimi artık daha katmanlı bir risk değerlendirmesi gerektirmektedir. Özellikle apoB ve non-HDL-kolesterol gibi göstergeler, aterojenik partikül yükünün daha doğru sınıflandırılmasına katkı sağlar. Lipoprotein(a) [Lp(a)], ise bağımsız ve büyük ölçüde genetik belirlenen bir risk artırıcısı olarak dikkat çeker. Trigliseridden zengin remnant partiküller de özellikle obezite, insülin direnci ve diyabet zemininde, statin tedavisine rağmen

süren olay riskinin önemli bir bileşenini oluşturabilir. Bu çerçevede modern yaklaşım, tek bir laboratuvar parametresinden çok toplam aterotrombotik yükün azaltılmasına odaklanmaktadır (Koschinsky et al., 2024; Soffer et al., 2024; Xu et al., 2024).

Bu minvalde, güncel kılavuzlar bu dönüşümü desteklemektedir. 2025 ESC/EAS odak güncellemesi, LDL-kolesterol hedeflerinin korunmakla birlikte, tedaviye erken dönemde etkili müdahale edilmesini, uygun hastalarda kombinasyon tedavisinin geciktirilmemesini ve Lp(a) gibi risk değiştiricilerin klinik karar sürecine daha sistematik biçimde dâhil edilmesini vurgulamaktadır (Mach ve diğerleri, 2025). Benzer biçimde, 2023 AHA/ACC kronik koroner hastalık kılavuzu, lipid düşürücü tedaviyi olay azaltımı perspektifinde ele almakta ve hedefe ulaşılamayan yüksek riskli bireylerde kanıt temelli non-statin seçeneklerin eklenmesini önermektedir (Virani ve diğerleri, 2023). Dolayısıyla aterosklerozda farmakolojik tedavinin güncel amacı, biyokimyasal iyileşme sağlamakla yetinmek değil, hasta fenotipine göre yapılandırılmış, erken ve yeterli yoğunlukta tedavi ile klinik olayları azaltmaktır.

Risk Belirleyiciler ve Ölçüm Stratejisi

Aterosklerotik kardiyovasküler riskin güncel değerlendirilmesinde temel yaklaşım, yalnızca tek bir lipid parametresine odaklanmak değil, aterojenik partikül yükünü ve buna eşlik eden artık risk bileşenlerini birlikte değerlendirmektir. LDL-C, ateroskleroz yönetiminde başlıca tedavi hedefi olmaya devam etmektedir; çünkü LDL-C düzeyindeki azalma ile majör kardiyovasküler olaylarda azalma arasında güçlü ve tutarlı bir ilişki bulunmaktadır. Bununla birlikte, aynı LDL-C düzeyine sahip hastalarda olay riskinin farklılık gösterebilmesi, yalnızca kolesterol miktarının değil, partikül sayısının, partikül bileşiminin ve eşlik eden metabolik bozuklukların da dikkate alınmasını gerekli kılmıştır (Mach ve diğerleri, 2025; Virani ve diğerleri, 2023). LDL-C, klinik uygulamada yaygın erişilebilirliği ve güçlü kanıt temeli nedeniyle temel hedef olarak korunmaktadır; ancak LDL partikül sayısını doğrudan yansıtmaz. Özellikle hipertrigliseridemi, diyabet, obezite ve insülin direnci gibi durumlarda, kolesterol içeriği göreceli olarak daha düşük fakat partikül sayısı daha yüksek olabilir. Bu nedenle güncel risk değerlendirmesi, LDL-C'nin ötesine geçen tamamlayıcı belirteçlerin kullanımını gerektirmektedir. Bu çerçevede apoB, non-HDL-kolesterol, Lp(a) ve trigliseridden zengin lipoproteinler, rezidüel aterosklerotik riskin daha doğru tanımlanmasında öne çıkan bileşenlerdir (Mach ve diğerleri, 2025; Virani ve diğerleri, 2023). Bu tamamlayıcı belirteçler arasında apoB, toplam aterojenik partikül sayısını en doğrudan yansıtan ölçütlerden biridir. VLDL, IDL, LDL ve Lp(a) dahil olmak üzere her aterojenik parçacık bir apoB molekülü taşır; dolayısıyla apoB ölçümü, kolesterol yükünden çok partikül

sayısını temsil eder. Bu özellik, özellikle standart lipid profili ile tam açıklanamayan risk durumlarında apoB'yi klinik açıdan değerli hale getirir. National Lipid Association uzlaşma belgesi de apoB'nin hem tedavi öncesi hem de tedavi sırasında risk sınıflamasını güçlendirdiğini ve özellikle metabolik bozuklukların eşlik ettiği hastalarda klinik yarar sağladığını vurgulamaktadır (Soffer ve diğerleri, 2024).

Non-HDL-kolesterol ise aterojenik yükün daha geniş bir kolesterol temelli yansımaları sunar. HDL dışındaki tüm apoB içeren lipoproteinlerin taşıdığı kolesterolü kapsadığı için, LDL-C'den daha geniş bir aterojenik spektrumu temsil eder. Bu nedenle özellikle trigliserid düzeyi yüksek hastalarda, remnant lipoproteinlerin ve VLDL artıklarının katkısını da içermesi bakımından, toplam aterojenik yükün daha bütüncül bir göstergesi olabilir. Güncel kılavuzlar bu nedenle LDL-C ile birlikte non-HDL-kolesterolün, uygun seçilmiş hastalarda ise apoB'nin değerlendirilmesini desteklemektedir (Mach ve diğerleri, 2025). Lp(a), artık risk değerlendirmesinde özel bir yere sahiptir; çünkü bu belirteç yalnızca aterojenik yükü değil, aynı zamanda genetik olarak belirlenen kalıcı risk bileşenini de yansıtır. Yapısal olarak LDL-benzeri bir partikül olan Lp(a), apo(a) içeriği nedeniyle hem aterojenik hem de protrombotik özellik taşır. Düzeyi büyük ölçüde genetik olarak belirlenir ve yaşam boyunca görece stabildir. Bu nedenle Lp(a), klasik lipid parametrelerinden farklı olarak yaşam tarzı değişikliklerinden sınırlı etkilenir ve yüksek bulunduğunda kalıtsal risk yükünü işaret eder. Güncel NLA odak güncellemesi, erişkinlerde Lp(a)'nın en az bir kez ölçülmesini önermekte; özellikle erken yaşta kardiyovasküler olay öyküsü, ailede prematür aterosklerotik hastalık varlığı veya açıklanamayan yüksek rezidüel risk durumlarında bu ölçümün daha da anlamlı hale geldiğini belirtmektedir (Koschinsky ve diğerleri, 2024). Ayrıca son yıllardaki derlemeler, Lp(a) yüksekliğinin özellikle akut koroner sendrom sonrası dönemde rezidüel olay riskini açıklamada önemli bir değişken olduğunu göstermektedir (González-Aguado ve diğerleri, 2026).

Rezidüel riskin bir diğer önemli bileşeni ise trigliserid düzeyi ve trigliserid zengin lipoproteinlerdir. Burada klinik açıdan esas önemli nokta, trigliseridin tek başına değil, trigliserid zengin lipoproteinlerin ve onların remnant parçacıklarının aterojenik etkisinin dikkate alınmasıdır. Genetik, epidemiyolojik ve klinik veriler, bu parçacıkların damar duvarına nüfuz edebildiğini ve aterosklerotik süreçte bağımsız katkı sağlayabildiğini göstermektedir. Özellikle abdominal obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve insülin direnci olan bireylerde trigliserid zengin lipoprotein yükü belirginleşmekte ve statin tedavisine rağmen süren olay riskine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle yüksek trigliserid düzeyi, yalnızca pankreatit riski açısından değil, aynı zamanda rezidüel

kardiyovasküler riskin işareti olarak da yorumlanmalıdır (Xu, Xie, Cheng, Xue ve Sun, 2024). Bu belirteçlerin klinik değeri, ancak uygun bir ölçüm stratejisi içinde değerlendirildiğinde tam olarak ortaya çıkar. Ölçüm stratejisi açısından pratik yaklaşım katmanlı olmalıdır. İlk basamakta standart lipid paneli içinde total kolesterol, LDL-C, HDL-kolesterol ve trigliserid değerlendirilmelidir. Bunun üzerine, özellikle yüksek riskli veya çok yüksek riskli hastalarda, diyabet, obezite, hipertrigliseridemi veya tekrarlayan kardiyovasküler olay varlığında non-HDL-kolesterol ve apoB değerlendirmesi eklenmelidir. Lp(a) ise çoğu erişkinde en az bir kez ölçülmeli; yüksek bulunduğunda bu durum, daha agresif risk azaltım stratejilerini destekleyen kalıtsal bir risk güçlendiricisi olarak yorumlanmalıdır. Bu yaklaşım, güncel kılavuzların “tek sayı” yerine hasta fenotipine göre şekillenen çok boyutlu lipid değerlendirmesi anlayışıyla uyumludur (Koschinsky ve diğerleri, 2024; Mach ve diğerleri, 2025; Virani ve diğerleri, 2023). Klinik açıdan bakıldığında, bu belirteçlerin birlikte değerlendirilmesi yalnızca risk tahmini için değil, tedavi yoğunluğunu belirlemek için de önem taşır. LDL-C hedefte olsa bile apoB yüksek bulunabilir; bu durum, kolesterolce fakir fakat sayıca fazla aterosjenik partiküllerin dolaşımında olduğunu düşündürür. Benzer biçimde, Lp(a) yüksekliği veya kalıcı hipertrigliseridemi, LDL-C kontrolüne rağmen neden olay gelişebildiğini açıklayabilir. Dolayısıyla risk belirleyiciler ve ölçüm stratejisi, yalnızca tanısal bir çerçeve sunmaz; aynı zamanda statin yoğunluğunun seçimi, ezetimib veya PCSK9 ekseni hedefleyen tedavilerin eklenmesi, trigliserid odaklı stratejilerin değerlendirilmesi ve tedavi hedeflerinin bireyselleştirilmesi için klinik karar altyapısı sağlar (Mach ve diğerleri, 2025; Soffer ve diğerleri, 2024). Özetle, güncel ateroskleroz yönetiminde LDL-C temel hedef olmaya devam etmekle birlikte, tek başına yeterli bir risk özeti sunmaz. Non-HDL-kolesterol ve apoB aterosjenik partikül yükünün daha doğru sınıflandırılmasına katkı sağlar; Lp(a) kalıtsal artık riski görünür kılar; trigliseridden zengin lipoproteinler ise özellikle kardiyometabolik bozukluk zemininde devam eden olay riskini açıklamada önem taşır. Bu nedenle etkili bir ölçüm stratejisi, yalnızca laboratuvar değeri üretmeyi değil, bu değerleri hastanın toplam aterotrombotik fenotipi içinde yorumlamayı gerektirir.

3. Statinler: Farmakoloji ve Pratik Optimizasyon

Statinler, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın farmakolojik yönetiminde temel tedavi sınıfını oluşturmaktadır. Bu ilaçlar, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini inhibe ederek hepatik kolesterol sentezini azaltır. Hepatosit içi kolesterol havuzunun azalması, sterol düzenleyici yolların aktive olmasına ve LDL reseptör ekspresyonunun artmasına yol açar; bunun sonucunda dolaşımdaki LDL partiküllerinin hepatik klirensi hızlanır ve plazma LDL-kolesterol düzeyi düşer. Statinlerin temel klinik etkisi bu

mekanizma üzerinden gerçekleşmekle birlikte, olay azaltıcı yararları yalnızca biyokimyasal değişimle sınırlı değildir; inflamatuvar aktivitenin azalması, endotelial fonksiyonun iyileşmesi ve plak stabilitesinin artması da klinik sonuçlara katkıda bulunan tamamlayıcı etkiler olarak kabul edilmektedir (Mach ve diğerleri, 2025; Virani ve diğerleri, 2023).

Klinik uygulamada statin tedavisinin başarısı, yalnızca bir statinin başlanmasına değil, uygun yoğunlukta başlanmasına bağlıdır. Güncel yaklaşımda statinler düşük, orta ve yüksek yoğunluklu tedavi olarak sınıflandırılmakta; yüksek yoğunluklu tedavinin, LDL-kolesterolde yaklaşık %50 veya daha fazla azalma sağlaması beklenmektedir. Atorvastatin 40–80 mg ve rosuvastatin 20–40 mg, yüksek yoğunluklu statin tedavisinin temel örnekleridir. Özellikle yerleşik aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı, tekrarlayan olay öyküsü, çoklu risk güçlendiricileri veya çok yüksek risk profili olan bireylerde başlangıçtan itibaren yüksek yoğunluklu ya da tolere edilebilen en yüksek yoğunluklu statin tedavisi önerilmektedir. Bunun temel gerekçesi, LDL-kolesterol düşüşü ne kadar erken ve ne kadar belirgin sağlanırsa, olay azaltımının da o kadar güçlü olmasıdır (Mach ve diğerleri, 2025; Virani ve diğerleri, 2023).

Bununla birlikte gerçek yaşam pratiğinde en sık karşılaşılan sorunlardan biri, statinlerin biyolojik etkisizliği değil, yetersiz yoğunlukta kullanımı ve tedavinin zamanında yoğunlaştırılmamasıdır. Avrupa verileri, sekonder korunma altındaki hastalarda yüksek yoğunluklu statin ve kombinasyon tedavisi kullanımının ülkeler arasında belirgin farklılık gösterdiğini, LDL-kolesterol hedeflerine ulaşma oranlarının ise hâlâ yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu bulgu, statin tedavisinin teorik etkinliği ile pratikteki uygulama başarısı arasında önemli bir boşluk bulunduğunu düşündürmektedir (Brandts ve diğerleri, 2025). Statin seçiminde farmakokinetik özellikler de klinik açıdan önemlidir. Atorvastatin, simvastatin ve lovastatin başlıca CYP3A4 üzerinden metabolize edilirken; fluvastatin daha çok CYP2C9, rosuvastatin ise sınırlı hepatik metabolizma ile elimine edilir. Pravastatin ise CYP aracılı metabolizmaya daha az bağımlıdır. Bu farklılık, özellikle polifarmasisi olan hastalarda klinik önem taşır. Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında simvastatin ve lovastatin düzeyleri belirgin biçimde artabilir ve miyopati ile rabdomiyoliz riski yükselebilir. Bu nedenle ilaç etkileşimi riski yüksek hastalarda pravastatin veya rosuvastatin gibi daha elverişli seçenekler düşünülmelidir (Virani ve diğerleri, 2023).

İlaç etkileşimleri bakımından en dikkat çekici örnek simvastatindir. FDA ürün bilgisi, verapamil, diltiazem veya dronedaron ile birlikte kullanımda simvastatin dozunun 10 mg/günü aşmaması gerektiğini; amiodaron, amlodipin veya ranolazin ile eşzamanlı kullanımda ise günlük 20 mg üst sınırının dikkate

alınması gerektiğini bildirmektedir. Ayrıca 80 mg simvastatin dozu, artmış miyopati riski nedeniyle yalnızca uzun süredir sorunsuz kullanan seçilmiş hastalar dışında önerilmemektedir. Dolayısıyla yüksek LDL-kolesterolü olan ve eşzamanlı çoklu kardiyovasküler ilaç kullanan hastalarda, etkileşim riski taşıyan statin dozunu artırmak yerine daha güçlü ve daha güvenli bir statine geçmek çoğu zaman daha rasyonel bir yaklaşımdır. Statin tedavisinde en sık tartışılan konulardan biri kas semptomlarıdır. Klinik pratikte hastalar, miyalji, kramp, halsizlik veya kas ağrısı nedeniyle statin tedavisini bırakabilmektedir. Bununla birlikte, randomize n-of-1 tasarımlı SAMSON çalışması, statin ilişkili kas semptomları nedeniyle tedaviyi bırakmış bireylerde semptom yükünün büyük ölçüde plasebo döneminde de tekrarlandığını göstermiştir. Bu gözlem, statin intoleransı olarak bildirilen semptomların en azından bir bölümünde nocebo etkisinin anlamlı katkısı olabileceğini düşündürmektedir (Wood ve diğerleri, 2020). Bu nedenle kas semptomu bildiren bir hastada yaklaşım, ilacı doğrudan kalıcı olarak kesmek değil; semptomların zamanlamasını, kreatin kinaz düzeylerini, eşlik eden hipotiroidi veya D vitamini eksikliği gibi durumları, ilaç etkileşimlerini ve alternatif nedenleri sistematik biçimde değerlendirmek olmalıdır (Herrett ve diğerleri, 2021).

Gerçek statin intoleransı ile algılanan intoleransın ayrılması, pratik optimizasyonun ana bileşenlerinden biridir. Semptomlar hafif ve nonspesifik ise, aynı statinin daha düşük dozda yeniden denenmesi, farklı bir statine geçilmesi veya aralıklı dozlama stratejileri uygulanabilir. Rosuvastatin ve atorvastatin gibi daha güçlü statinler, daha düşük dozlarda dahi anlamlı LDL-kolesterol düşüşü sağlayabildikleri için bu yeniden deneme stratejilerinde yararlı olabilir. Amaç, statin tedavisini tümüyle bırakmak değil, hastanın tolere edebileceği en yüksek etkin dozu belirlemektir. Çünkü kılavuzlar, “maksimum reçete edilebilir doz” yerine “tolere edilebilen en yüksek doz” kavramını esas almaktadır (Mach ve diğerleri, 2025; Virani ve diğerleri, 2023). Karaciğer enzim yükselmeleri ve glisemik etkiler de statin tedavisi sırasında tartışılan diğer konulardır. Transaminaz artışları çoğu zaman hafif ve geçicidir; ciddi hepatotoksisite nadirdir. Diyabet gelişimi açısından ise özellikle yüksek yoğunluklu statin tedavisinde küçük bir relatif artış bildirilmiş olsa da, mevcut kanıtlar bu riskin kardiyovasküler olay azalımı ile karşılaştırıldığında klinik olarak baskın olmadığını göstermektedir. Bu nedenle statin tedavisi, özellikle sekonder korunmada, potansiyel metabolik etkiler nedeniyle gereksiz yere geciktirilmemelidir; bunun yerine hastalar uygun izlemlerle yönetilmelidir (Mach ve diğerleri, 2025; Virani ve diğerleri, 2023).

Pratik optimizasyonun bir diğer boyutu hasta uyumudur. Statinlerin uzun dönem yararı, tedavinin sürekliliğine bağlıdır; oysa gerçek yaşam verileri, birçok

hastada ilk yıl içinde doz azaltımı, düzensiz kullanım veya tedavi kesilmesi geliştiğini göstermektedir. Uyum sorunları çoğu zaman yan etki korkusu, yetersiz hasta eğitimi, karmaşık ilaç rejimleri ve hedeflerin açık biçimde paylaşılmamasından kaynaklanır. Bu nedenle etkili bir statin yönetimi, yalnızca ilaç yazmakla sınırlı değildir; hastaya tedavinin neden gerekli olduğu, hangi hedefin amaçlandığı, olası yan etkiler ortaya çıktığında nasıl bir yol izleneceği ve LDL-kolesterol düşüşünün doğrudan olay azaltımıyla ilişkili olduğu açık biçimde anlatılmalıdır. Özellikle klinik eczacılık bakış açısından, ilaç uzlaştırması, etkileşim taraması, rejim sadeleştirilmesi ve hasta eğitimi statin başarısını belirleyen temel uygulamalardır (Brandts ve diğerleri, 2025; Virani ve diğerleri, 2023). Sonuç olarak statinler, ateroskleroz tedavisinin farmakolojik temelini oluşturmaya devam etmektedir. Bununla birlikte klinik yararın en üst düzeye çıkarılması, doğru ilacın seçilmesine, uygun yoğunlukta başlanmasına, etkileşim risklerinin yönetilmesine, kas semptomlarının rasyonel biçimde değerlendirilmesine ve tedavi uyumunun aktif olarak desteklenmesine bağlıdır. Dolayısıyla statin tedavisi, yalnızca bir reçete kararı değil; farmakoloji, hasta profili ve uzun dönem risk azaltımı arasında dikkatle dengelenmesi gereken bir tedavi stratejisidir (Mach ve diğerleri, 2025; Virani ve diğerleri, 2023).

4. Ezetimib ve Bempedoik Asit

Ezetimib, ince bağırsak fırçası kenarında bulunan Niemann–Pick C1-like 1 (NPC1L1) taşıyıcısını inhibe ederek intestinal kolesterol absorpsiyonunu azaltır. Bu etki, hepatik kolesterol havuzunu küçültür ve LDL reseptör ekspresyonunu artırarak LDL-kolesterol düzeylerinde ek düşüş sağlar. Klinik açıdan ezetimibin en önemli özelliği, statin tedavisine tamamlayıcı bir mekanizma ile eşlik etmesidir; bu nedenle monoterapiden çok kombinasyon yaklaşımının bir parçası olarak değer kazanır (Garcia-Calvo ve diğerleri, 2005; Lin, Racette, Ma, Wallendorf ve Ostlund, 2017). IMPROVE-IT çalışması, akut koroner sendrom sonrası hastalarda simvastatine ezetimib eklenmesinin LDL-kolesterolü daha ileri düzeyde düşürdüğünü ve bunun majör kardiyovasküler olaylarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Cannon ve diğerleri, 2015). Bu nedenle ezetimib, statin tedavisine rağmen hedefe ulaşılamayan hastalarda ilk ek basamak olarak rasyonel bir seçenek oluşturmaktadır (Cannon ve diğerleri, 2015).

Bempedoik asit ise ATP-sitrat liyaz inhibitörüdür ve kolesterol biyosentez yolunda statinlerin hedeflediği HMG-CoA redüktaz basamağının daha yukarısında etkili olur. İlaç prodrug formundadır ve esas olarak karaciğerde aktive edildiği için iskelet kasında sınırlı aktivasyon gösterir; bu özellik, kas semptomları nedeniyle statin tedavisine uyum sağlayamayan hastalarda teorik ve pratik bir avantaj sağlar. CLEAR Outcomes çalışması, statin intoleransı olan veya

statin kullanamayan yüksek riskli bireylerde bempedoik asidin LDL-kolesterolü azaltırken majör advers kardiyovasküler olay riskini de düşürdüğünü göstermiştir (Nissen ve diğerleri, 2023).

Bu nedenle bempedoik asit, özellikle gerçek veya algılanan statin intoleransı bulunan, ancak yine de ek LDL-kolesterol düşüşüne ihtiyaç duyan hastalarda değerlidir. Bununla birlikte ürik asit düzeylerinde artış ve gut eğilimi gibi güvenilirlik başlıkları hasta seçiminde dikkate alınmalıdır (Nissen ve diğerleri, 2023). Pratik açıdan bakıldığında ezetimib ile bempedoik asit aynı klinik sorunu çözmez. Ezetimib, iyi tolere edilen, düşük karmaşıklıkla ve statin zemininde kolayca eklenebilen bir ajan olarak öne çıkarken; bempedoik asit daha çok statin intoleransı, eksik LDL düşüşü veya daha yoğun non-statin strateji gerektiren durumlarda anlam kazanır. Bu nedenle iki ilaç arasındaki seçim, yalnızca LDL-kolesterol düzeyine değil, hastanın tolerabilite öyküsüne, eşlik eden komorbiditelere ve uzun dönem tedavi sürdürülebilirliğine göre yapılmalıdır.

5. PCSK9 İnhibitörleri ve Inclisiran

PCSK9 eksenini hedefleyen tedaviler, LDL reseptörünün hepatosit yüzeyinde korunmasını sağlayarak LDL partiküllerinin klirensini artırır. Evolokumab ve alirokumab, dolaşımdaki PCSK9'u nötralize eden monoklonal antikorlardır; inclisiran ise hepatik PCSK9 sentezini küçük girişimsel RNA mekanizmasıyla baskılar. Bu fark önemlidir; çünkü monoklonal antikorlar proteini dolaşımda hedeflerken, inclisiran sentezi kaynaқта azaltır. Sonuçta üç yaklaşım da belirgin LDL-kolesterol düşüşü sağlar; ancak uygulama şemaları ve hasta uyumu üzerindeki etkileri farklıdır (Ray ve diğerleri, 2020). FOURIER çalışması, statin tedavisi altındaki aterosklerotik kardiyovasküler hastalarda evolokumabın LDL-kolesterolü belirgin biçimde düşürdüğünü ve kardiyovasküler sonlanımları azalttığını göstermiştir (Sabatine ve diğerleri, 2017). Benzer biçimde ODYSSEY OUTCOMES, yakın zamanda akut koroner sendrom geçirmiş hastalarda alirokumabın majör olay riskini düşürdüğünü ortaya koymuştur (Schwartz ve diğerleri, 2018). Bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, PCSK9 monoklonal antikorlarının özellikle çok yüksek riskli, tekrarlayan olay geçiren veya statin-ezetimib kombinasyonuna rağmen hedef dışı kalan hastalarda güçlü bir ek basamak oluşturduğu anlaşılmaktadır (Sabatine ve diğerleri, 2017; Schwartz ve diğerleri, 2018). Inclisiranın klinik cazibesi, yalnızca LDL düşürücü etkisinde değil, dozlama kolaylığında yatmaktadır. ORION-10 ve ORION-11 çalışmalarında inclisiran, yüksek riskli veya aterosklerotik hastalık zemininde LDL-kolesterolü yaklaşık %50 düzeyinde düşürmüştür (Ray ve diğerleri, 2020). Inclisiranın için güncel FDA etiketi, standart dozlamasının başlangıçta, 3. ayda ve sonrasında 6 ayda bir 284 mg subkütan uygulama şeklinde olduğunu belirtmektedir; bu şema özellikle günlük veya aylık tedavilere uyumda zorlanan

hastalarda avantaj sağlayabilir. Bununla birlikte kardiyovasküler sonuç verisi, monoklonal antikörlara kıyasla daha az olgunlaşmıştır; bu nedenle mevcut pratikte esas gücü LDL düşürücü etkinliği ve uygulama sıklığının az olmasıdır (Ray ve diğlerleri, 2020). Özel popülasyonlarda hasta seçimi kritik önemdedir. Ailesel hiperkolesterolemi, tekrarlayan aterotrombotik olay öyküsü, çok yüksek başlangıç LDL-kolesterol düzeyi veya statin-ezetimib kombinasyonuna rağmen hedef dışı kalma durumu, bu ajanların en anlamlı olduğu klinik profillerdir. Bu nedenle PCSK9 eksenini hedefleyen tedaviler, “erken basamak rutini” olarak değil, yüksek biyolojik risk ile yetersiz lipid kontrolünün çakıştığı hasta gruplarında yoğunlaştırılmış tedavi aracı olarak değerlendirilmelidir.

6. Lipoprotein(a) [Lp(a)] Hedeflemesi

Lipoprotein(a) [Lp(a)], LDL-benzeri bir partikül üzerine kovalent olarak bağlanmış apolipoprotein(a) bileşeninden oluşur ve hem aterojenik hem de protrombotik özellikler taşır. Klinik açıdan önemi, düzeyinin büyük ölçüde genetik olarak belirlenmesi ve yaşam boyunca görece sabit kalmasıdır. Bu nedenle Lp(a), yaşam tarzı değişikliğiyle belirgin biçimde modifiye edilen klasik lipid göstergelerinden ayrılır. Güncel literatür, yüksek Lp(a) düzeyinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve aort kapak kalsifikasyonu dâhil çeşitli klinik sonlanımlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Koschinsky ve diğlerleri, 2024). Bu nedenle Lp(a) yüksekliği, yalnızca ek bir laboratuvar anormalligi değil, kalıtsal artık riski görünür kılan bir fenotip belirteçidir.

Pratikte Lp(a) ölçümü çoğu erişkinde en az bir kez yapılmalıdır; özellikle prematür kardiyovasküler olay öyküsü, aile öyküsü veya LDL-kolesterol kontrolüne rağmen açıklanamayan olay gelişimi olan hastalarda bu ölçüm daha da anlamlıdır. Bununla birlikte mevcut rutin yaklaşım, Lp(a)’yı spesifik olarak düşürmekten çok, yüksek Lp(a) varlığını “daha agresif toplam risk azaltımı gerektiren” bir risk güçlendiricisi olarak yorumlamaktır. Bugün için LDL-kolesterol ve apoB yükünün daha sıkı kontrolü, yüksek Lp(a) ile yaşayan hastalarda temel stratejiyi oluşturmaktadır. Lp(a)’yı doğrudan azaltmayı amaçlayan yeni tedaviler geliştirilmekte ve sonuç çalışmaları sürmektedir; ancak bu ajanların günlük pratiğe yerleşimi için klinik sonlanım kanıtı gereklidir (González-Aguado ve diğlerleri, 2026; Koschinsky ve diğlerleri, 2024).

7. Hipertrigliseridemi ve Seçilmiş Omega-3 Stratejileri

Hipertrigliseridemi, aterosklerotik risk açısından yalnızca trigliserid molekülünün nicel artışı olarak değil, trigliserid zengin lipoproteinler ve remnant partiküllerin dolaşımdaki yükü olarak değerlendirilmelidir. Özellikle obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom zemininde bu partiküller artar ve statin tedavisine rağmen devam eden kardiyovasküler olay

riskine katkıda bulunabilir. Bu nedenle yüksek trigliserid düzeyi, hem metabolik düzensizliğin hem de rezidüel aterosjenik yükün işareti olarak yorumlanmalıdır (Xu ve diğerleri, 2024). Omega-3 stratejileri açısından kritik nokta, tüm preparatların eşdeğer kabul edilmemesidir. REDUCE-IT çalışması, statin tedavisi altında, yüksek trigliserid düzeyi ve yüksek kardiyovasküler risk taşıyan bireylerde ikosapent etilin iskemik olayları azalttığını göstermiştir (Bhatt ve diğerleri, 2019).

Buna karşılık STRENGTH çalışması, EPA+DHA karışımı bir omega-3 formülasyonu ile benzer bir olay azaltımı göstermemiştir (Nicholls ve diğerleri, 2020). Bu farklılık, “omega-3” kavramının jenerik olarak değil, spesifik formülasyon ve hasta seçimi bağlamında değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Dolayısıyla seçilmiş yüksek riskli, statin kullanan ve kalıcı hipertrigliseridemi bulunan hastalarda ikosapent etil düşünülebilir; ancak her balık yağı ürünü için aynı klinik çıkarım yapılamaz. Pratik yaklaşımda ilk adım, sekonder hipertrigliseridemi nedenlerinin düzeltilmesidir. Yetersiz glisemik kontrol, alkol tüketimi, hipotiroidi, böbrek hastalığı ve bazı ilaçlar trigliserid düzeyini artırabilir. Bu nedenler yönetildikten sonra, rezidüel aterosklerotik risk baskınsa seçilmiş EPA stratejileri; pankreatit riski baskınsa daha farklı trigliserid odaklı yaklaşımlar öne çıkar. Bu ayrım, her trigliserid yüksekliğinin aynı klinik anlama gelmediğini gösterir.

8. İnflamasyon: Rezidüel İnflamatuvar Risk

Ateroskleroz, yalnızca lipid retansiyonu ile ilerleyen bir hastalık değildir; inflamasyon, lezyonun başlangıcından plağın destabilizasyonuna kadar bütün evrelerde belirleyici rol oynar. Bu nedenle LDL-kolesterol hedefleri sağlansa bile inflamatuvar aktivite devam edebilir ve bu durum “rezidüel inflamatuvar risk” olarak tanımlanır (Ridker, 2017). Klinik olarak hs-CRP gibi belirteçler bu yükü kabaca yansıtabilir; ancak asıl önem, inflamasyonun olaylara bağımsız katkı sağlayabildiğinin kanıtlanmış olmasıdır (Ridker et al., 2017; Waksman et al., 2025). CANTOS çalışması, interlökin-1 β yolunu hedefleyen canakinumab ile, lipid düzeylerinden bağımsız biçimde tekrarlayan kardiyovasküler olayların azaltılabileceğini göstermiştir (Ridker, Thuren, Zalewski ve Libby, 2011). LoDoCo2 ise kronik koroner hastalığı olan bireylerde düşük doz kolşisinin olay riskini düşürebildiğini ortaya koymuştur (Nidorf ve diğerleri, 2020). Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, inflamasyonun yalnızca eşlik eden bir biyolojik fenomen değil, müdahale edilebilir bir risk alanı olduğu anlaşılmaktadır. Bununla birlikte bu ajanların güvenlik, hasta seçimi ve genel uygulanabilirlik sorunları nedeniyle inflamasyon hedefli tedaviler hâlen seçici bir alan olarak değerlendirilmelidir. Bu bölümde esas vurgu, ateroskleroz tedavisinin geleceğinin yalnızca “daha fazla LDL düşürme” ile sınırlı olmadığıdır. Yüksek

rezidüel inflamatuvar risk taşıyan hastalarda lipid düşürücü stratejiler yeterli olsa bile olaylar sürebilir. Bu nedenle modern risk azaltımı, lipidlere ek olarak inflamatuvar fenotipin de tanınmasını gerektirmektedir (Romeo ve diğerleri, 2026).

9. Kişiselleştirilmiş Tedavi Algoritması

Aterosklerozda kişiselleştirilmiş tedavi algoritmasının ilk basamağı, hastanın toplam risk profilinin doğru sınıflandırılmasıdır. Yerleşik aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, tekrarlayan olay öyküsü, diyabet, kronik böbrek hastalığı, ailesel hiperkolesterolemi, belirgin Lp(a) yüksekliği ve kalıcı hipertrigliseridemi, tedavinin daha erken ve daha yoğun yapılandırılmasını gerektirir. Bu nedenle algoritma, tek başına LDL-kolesterol sayısına değil, klinik fenotipe dayanmalıdır.

İkinci basamakta standart lipid paneline ek olarak non-HDL-kolesterol, apoB ve uygun hastalarda Lp(a) değerlendirilmelidir. Ardından tedavi, tolere edilen en yüksek etkili statin ile başlatılmalı; hedefe ulaşılamıyorsa ezetimib eklenmelidir. Buna rağmen LDL-kolesterol veya toplam aterojenik yük yüksek kalıyorsa, hastanın risk düzeyi ve uyum durumu göz önüne alınarak PCSK9 monoklonal antikor veya inclisiran düşünülmelidir. Statin intoleransı bulunan hastalarda bempedoik asit önemli bir ara basamak oluşturabilir. Trigliserid yüksekliği devam ediyorsa, sekonder nedenler düzeltildikten sonra seçilmiş olgularda ikosapent etil değerlendirilebilir. Diyabet, obezite, kalp yetersizliği veya böbrek hastalığı eşlik ediyorsa GLP-1 reseptör agonistleri ve/veya SGLT2 inhibitörleri, lipid tedavisinin yerine değil, ona eşlik eden kardiyometabolik olay azaltım araçları olarak entegre edilmelidir.

Sonuç olarak kişiselleştirilmiş tedavi algoritması, “tek ilaç/tek hedef” modelinden uzaklaşmayı gerektirir. Modern yaklaşım, LDL-kolesterol merkezli çekirdeği korurken, apoB-partikül yükü, Lp(a), trigliseridden zengin lipoproteinler, kardiyometabolik komorbiditeler ve inflamatuvar aktiviteyi birlikte değerlendirir. Bu nedenle etkili ateroskleroz yönetimi, laboratuvar parametresini düzeltmekten çok, her hastada baskın risk eksenini tanıyıp ona göre tedaviyi yoğunlaştırma sanatıdır.

KAYNAKCA

- Bentzon, J. F., Otsuka, F., Virmani, R. ve Falk, E. (2014). Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation Research*, 114(12), 1852-1866. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721
- Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., ... Ballantyne, C. M. (2019). Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*, 380(1), 11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792
- Brandts, J., Barkas, F., De Bacquer, D., Jennings, C., De Backer, G. G., Kotseva, K., ... on behalf of the INTERASPIRE Investigators. (2025). International patterns in lipid management and implications for patients with coronary heart disease: Results from the INTERASPIRE study. *European Journal of Preventive Cardiology*, zwaf388. doi:10.1093/eurjpc/zwaf388
- Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., ... Califf, R. M. (2015). Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*, 372(25), 2387-2397. doi:10.1056/NEJMoa1410489
- Douglas, G. ve Channon, K. M. (2014). The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine*, 42(9), 480-484. doi:10.1016/J.MPMED.2014.06.011
- Garcia-Calvo, M., Lisnock, J., Bull, H. G., Hawes, B. E., Burnett, D. A., Braun, M. P., ... Thornberry, N. A. (2005). The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(23), 8132-8137. doi:10.1073/pnas.0500269102
- González-Aguado, N., Franco-Hita, R., Larrubia-Valle, J. I., Puyol-Ruiz, F., Robles-Mezcua, A., García-Pinilla, J. M., ... Costa, F. (2026). Impact of Lipoprotein(a) on Residual Cardiovascular Risk After an Acute Coronary Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 15(5). doi:10.3390/jcm15051688
- Herrett, E., Williamson, E., Brack, K., Beaumont, D., Perkins, A., Thayne, A., ... Smeeth, L. (2021). Statin treatment and muscle symptoms: Series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*, 372, n135. doi:10.1136/bmj.n135
- Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandenbroeck, K., ... Martín, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6). doi:10.3390/ijms23063346
- Koschinsky, M. L., Bajaj, A., Boffa, M. B., Dixon, D. L., Ferdinand, K. C., Gidding, S. S., ... Ballantyne, C. M. (2024). A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. *Journal of Clinical Lipidology*, 18(3), e308-e319. doi:10.1016/j.jacl.2024.03.001

- Kraler, S., Mueller, C., Libby, P. ve Bhatt, D. L. (2025). Acute coronary syndromes: Mechanisms, challenges, and new opportunities. *European Heart Journal*, 46(29), 2866-2889. doi:10.1093/eurheartj/ehaf289
- Lin, X., Racette, S. B., Ma, L., Wallendorf, M. ve Ostlund, R. E. (2017). Ezetimibe Increases Endogenous Cholesterol Excretion in Humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 37(5), 990-996. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309119
- Mach, F., Koskinas, K. C., Roeters Van Lennepe, J. E., Tokgözoğlu, L., Badimon, L., Baigent, C., ... Shek, A. (2025). 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 46(42), 4359-4378. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190
- Nicholls, S. J., Lincoff, A. M., Garcia, M., Bash, D., Ballantyne, C. M., Barter, P. J., ... Nissen, S. E. (2020). Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(22), 2268-2280. doi:10.1001/jama.2020.22258
- Nidorf, S. M., Fiolet, A. T. L., Mosterd, A., Eikelboom, J. W., Schut, A., Opstal, T. S. J., ... Thompson, P. L. (2020). Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1838-1847. doi:10.1056/NEJMoa2021372
- Nissen, S. E., Lincoff, A. M., Brennan, D., Ray, K. K., Mason, D., Kastelein, J. J. P., ... Nicholls, S. J. (2023). Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *New England Journal of Medicine*, 388(15), 1353-1364. doi:10.1056/NEJMoa2215024
- Ray, K. K., Wright, R. S., Kallend, D., Koenig, W., Leiter, L. A., Raal, F. J., ... Kastelein, J. J. P. (2020). Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1507-1519. doi:10.1056/NEJMoa1912387
- Ridker, P. M. (2017). How Common Is Residual Inflammatory Risk? *Circulation Research*, 120(4), 617-619. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.310527
- Ridker, P. M., Thuren, T., Zalewski, A. ve Libby, P. (2011). Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: Rationale and Design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *American Heart Journal*, 162(4), 597-605. doi:10.1016/j.ahj.2011.06.012
- Romeo, F. J., Golino, M., Morello, M., Di Muro, F. M., Moroni, F., del Buono, M. G., ... Abbate, A. (2026). Residual inflammatory risk and clinical outcomes after contemporary percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. doi:10.1038/s41598-026-39691-1

- Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., ... Pedersen, T. R. (2017). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 376(18), 1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664
- Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M., Bhatt, D. L., Bittner, V. A., Diaz, R., ... Zeiher, A. M. (2018). Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 379(22), 2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174
- Soffer, D. E., Marston, N. A., Maki, K. C., Jacobson, T. A., Bittner, V. A., Peña, J. M., ... Remaley, A. T. (2024). Role of apolipoprotein B in the clinical management of cardiovascular risk in adults: An Expert Clinical Consensus from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*, 18(5), e647-e663. doi:10.1016/j.jacl.2024.08.013
- Virani, S. S., Newby, L. K., Arnold, S. V., Bittner, V., Brewer, L. C., Demeter, S. H., ... Williams, M. S. (2023). 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 148(9), e9-e119. doi:10.1161/CIR.0000000000001168
- Wood, F. A., Howard, J. P., Finegold, J. A., Nowbar, A. N., Thompson, D. M., Arnold, A. D., ... Francis, D. P. (2020). N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *New England Journal of Medicine*, 383(22), 2182-2184. doi:10.1056/NEJMc2031173
- Xu, D., Xie, L., Cheng, C., Xue, F. ve Sun, C. (2024). Triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 15. doi:10.3389/fendo.2024.1409653



BÖLÜM 69

Vital Pulpa Tedavilerinde Güncel Yaklaşımlar ve Materyal Seçimi

Sinem Sönmez Aydın¹ & Rana Bilici Köse²

1. Giriş

Vital pulpa tedavisi (VPT), çürük, travma veya iatrojenik nedenlerle etkilenmiş pulpa dokusunun canlılığını ve fonksiyonunu korumayı amaçlayan konservatif tedavi yaklaşımlarını ifade etmektedir. Bu tedavi konsepti, pulpa-dentin kompleksinin biyolojik bütünlüğünün korunmasını hedefleyerek dişin doğal savunma ve iyileşme kapasitesinden yararlanmayı amaçlar. Minimal invaziv diş hekimliği yaklaşımlarının giderek daha fazla benimsenmesiyle birlikte VPT, özellikle derin dentin çürüklerinin yönetiminde ve pulpa ekspozu bulunan olgularda önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (Bjørndal, Simon, Tomson ve Duncan, 2019).

Diş pulpası belirli koşullar sağlandığında önemli bir iyileşme ve rejenerasyon kapasitesine sahiptir. Pulpa dokusunun uygun biyomateryallerle korunması durumunda inflamatuvar sürecin kontrol altına alınabileceği ve reparatif dentin oluşumuyla kendini onarabileceği gösterilmiştir (Tziafas, Smith ve Lesot, 2000).

Vital pulpa tedavisinin başarısı pek çok faktöre bağlıdır. Doğru tanı ve uygun vaka seçimi, pulpal inflamasyonun etkin şekilde kontrol edilmesi ve pulpa ile temas eden biyomateryalin biyolojik özellikleri bu faktörlerin başında gelmektedir. Pulpa ile doğrudan temas eden materyallerin biyoyoumluluk, antibakteriyel etki, biyolojik aktivite ve etkili bir marjinal sızdırmazlık sağlayabilme gibi özelliklerinin olması tedavi başarısını önemli ölçüde etkilemektedir. Son yıllarda geliştirilen kalsiyum silikat esaslı materyallerin biyolojik iyileşmeyi desteklediği ve reparatif dentin oluşumunu teşvik ettiği bildirilmektedir (Mente vd., 2010).

Günümüzde pulpa biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve biyolojik olarak aktif materyallerin geliştirilmesi sayesinde vital pulpa tedavisi hem süt hem de daimî dişlerde öngörülebilir bir tedavi haline gelmiştir. Özellikle mineral trioksit agregat (MTA) ve benzeri materyallerin kullanımı ile klinik başarı oranlarının önemli ölçüde arttığı bilinmektedir. Bu gelişmeler doğrultusunda vital pulpa tedavisinde kullanılan materyallerin biyolojik özelliklerinin, klinik performanslarının ve güncel gelişmelerinin değerlendirilmesi hem klinik uygulamalar hem de bilimsel araştırmalar açısından büyük önem taşımaktadır.

¹ Uzm. Dt., Aydın Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, ORCID: 0000-0001-7672-7239

² Uzm. Dt., Bağımsız Araştırmacı, ORCID: 0000-0003-0196-2001

2. Pulpanın Biyolojisi

2.1. Pulpanın Yapısı ve Fonksiyonu

Diş pulpası, dentin ile çevrili yüksek derecede vaskülarize ve hücresel açıdan zengin bir bağ dokusudur. Pulpa dokusu başlıca fibroblastlar, odontoblastlar, farklılaşmamış mezenkimal hücreler ve çeşitli immün hücrelerden oluşmaktadır. Makrofajlar, dendritik hücreler ve diğer immün hücreler pulpanın savunma mekanizmalarında önemli rol oynar. Pulpanın periferinde yer alan odontoblastlar nöral krest kökenli mezenkimal hücrelerdir ve dentin üretiminden sorumludur. Odontoblastlar tip I kolajen açısından zengin bir matriks olan pre dentini sentezler ve mineralizasyonu sonucunda da dentin oluşur. Dentin oluşumu diş gelişimi sırasında başlar ve dişin yaşamı boyunca devam eder (Murray, Garcia-Godoy ve Hargreaves, 2007). Odontoblast uzantıları ise dentin tübülleri boyunca ilerleyerek glikoproteinler, proteoglikanlar ve dentin fosfoproteinleri gibi kolajen olmayan proteinler salgılar ve dentin matriksinin biyomineralizasyonundan sorumludur (Bjørndal ve Sloan, 2018).

Pulpa dokusu yaşla birlikte bazı yapısal değişikliklere uğrar. Kök gelişiminin tamamlanmasında sonra oluşan sekonder dentin birikimi pulpa odasının hacmini azaltırken, pulpa dokusunda fibrozis ve kalsifikasyonlar görülebilir. Bu değişiklikler pulpanın rejeneratif kapasitesini etkileyebilir (Couve, Osorio ve Schmachtenberg, 2013).

Pulpa-dentin kompleksi dış uyaranlara karşı savunma mekanizması olarak tersiyer dentin oluşturabilir. Bu uyaranlar arasında çürük, kavite preparasyonu, mekanik travma veya mikroorganizmaların metabolik ürünleri yer alır. Hafif uyaranlar mevcut odontoblastların aktivitesini artırarak reaksiyoner dentin oluşumuna neden olurken, daha güçlü uyaranlar ise odontoblastların ölümüne yol açabilir. Bu durumda pulpa kökenli kök hücreler odontoblast benzeri hücrelere farklılaşarak reparatif dentin üretir (Tziafas vd., 2000).

2.2. Pulpanın Çürüğe Yanıtı

Diş çürüğünün ilerlemesi sırasında pulpa dokusunda gelişen inflamatuvar yanıtın temel nedeni bakteriyel invazyondur. Çürük lezyonlarında özellikle asit üreten gram-pozitif bakteriler organik asitler oluşturarak mine ve dentinde demineralizasyona yol açar. Çürük ilerledikçe bakteriyel metabolitler ve antijenler dentin tübülleri aracılığıyla pulpa dokusuna ulaşarak inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur.

Odontoblastlar bakteriyel bileşenleri Toll-like reseptörler aracılığıyla tanıyabilir ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımını başlatabilir. Bu süreçte interlökinler, tümör nekroz faktörü ve diğer inflamatuvar mediyatörler pulpa dokusunda vasküler değişikliklerin gelişmesine ve immün hücrelerin enfeksiyon bölgesine yönlendirilmesine katkı sağlar (Farges vd., 2015).

Pulpa dokusu bakteriyel ilerlemeye karşı tersiyer dentin üretimini artırarak koruyucu bir bariyer oluşturabilir. Bununla birlikte bakteriyel irritasyonun devam etmesi durumunda inflamasyon ilerleyebilir ve pulpa nekrozu gelişebilir.

2.3. Pulpanın Travmaya Yanıtı

Travmatik dental yaralanmalar pulpa dokusunda vasküler değişikliklere, inflamatuvar yanıtın gelişmesine ve hücresel hasara neden olabilir. Travmanın şiddetine bağlı olarak pulpa dokusunda geri dönüşümlü inflamasyon gelişebileceği gibi pulpa nekrozu da meydana gelebilir (Andreasen ve Bakland, 2012).

Travma sırasında pulpa damarlarında hasar meydana gelebilir ve mevcut kan akımını azaltabilir. Özellikle genç dişlerde pulpa dokusunun vasküler kapasitesinin yüksek olması ve kök gelişiminin devam etmesi iyileşme potansiyelini artırabilir. Travma sonrasında pulpa dokusunda tersiyer dentin oluşumu da gözlenebilir.

2.4. Pulpanın Restoratif İşlemlere Yanıtı

Restoratif diş hekimliği işlemleri sırasında pulpa dokusu mekanik, kimyasal ve termal uyarılara maruz kalabilir. Dentin tübüllerinin açığa çıkması durumunda pulpa dokusunda inflamatuvar yanıt gelişebilir. Ayrıca restoratif materyallerden salınan kimyasal bileşenler dentin tübülleri aracılığıyla pulpa dokusuna ulaşabilir. Bununla birlikte dentin kalınlığının korunması ve biyoyumlu materyallerin kullanılması pulpa irritasyonunu azaltabilir. Pulpa dokusu bu uyarılara karşı genellikle tersiyer dentin oluşumu gibi savunma mekanizmaları geliştirmektedir (Farges vd., 2015).

3. Vital Pulpa Tedavisinin Amaçları

Vital pulpa tedavisinin temel amacı pulpa dokusunun canlılığını korumak ve pulpa-dentin kompleksinin fonksiyonlarının devamını sağlamaktır. Pulpanın korunması, dişin uzun dönem sağlığı ve fonksiyonunun sürdürülmesi açısından büyük önem taşımaktadır. VPT aynı zamanda pulpa dokusunda gelişebilecek inflamasyonun kontrol altına alınmasını ve pulpa dokusunun iyileşme kapasitesinden yararlanılmasını amaçlar. Bu tedavinin bir diğer önemli amacı gereksiz kök kanal tedavilerinin önlenmesidir. Pulpa dokusunun tamamen uzaklaştırılmasını içeren konvansiyonel endodontik tedavilere kıyasla daha konservatif ve daha az maliyetlidir.

4. Vital Pulpa Tedavisinde Tanı ve Değerlendirme

VPT'nin başarısı büyük ölçüde pulpa dokusunun inflamatuvar durumunun doğru değerlendirilmesine bağlıdır. Ancak mevcut tanı yöntemlerinin pulpa dokusunun histopatolojik durumunu tam olarak yansıtamadığı bilinmektedir (Mejäre vd., 2012).

Tanısal değerlendirme süreci ayrıntılı bir ağrı öyküsü alınması ile başlamalıdır. Ağrının süresi, kendiliğinde başlayıp başlamadığı, sıcak veya soğuk uyarılara verdiği yanıt, ağrının gece ortaya çıkıp çıkmadığı gibi bilgiler pulpa durumunun değerlendirilmesinde önemlidir. Klinik muayene ve periapikal radyografik inceleme de tanısal süreçte önemli rol oynamaktadır. Tanısal açıdan kabul edilebilir periapikal radyografiler paralel teknik kullanılarak alınmalı ve görüntüde dişin tamamı ile kök ucunun ötesindeki apikal dokuların (>3 mm) net şekilde görülebilmesi gerekmektedir (Whaites ve Drage, 2013). Konik ışınli bilgisayarlı tomografi bazı çalışmalarda apikal lezyonların tespitinde faydalı bulunmuş olsa da, pulpal inflamasyonun değerlendirilmesinde rutin kullanımı önerilmemektedir (Abella vd., 2014).

Pulpa canlılığının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntemler termal testler ve elektrikli pulpa testidir ancak pulpa dokusunun inflamasyon derecesini kesin olarak belirleyebilen yöntemler değildir. Sonuçları çoğu zaman subjektif değerlendirmelere dayanmaktadır (Jespersen, Hellstein, Williamson, Johnson ve Qian, 2014). Günümüzde pulpa inflamasyonunun derecesini daha doğru şekilde belirleyebilecek biyobelirteçlere dayalı yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca pulpa ekspozisyonu sırasında gözlenen kanamanın rengi, kontrol altına alınıp alınmaması pulpa dokusunun inflamasyon derecesi hakkında fikir verebilecek klinik göstergelerden biri olarak kabul edilmektedir.

5. Vital Pulpa Tedavileri

5.1. İndirekt Pulpa Kaplaması

İndirekt pulpa kaplaması, klinik olarak pulpa ekspozunun bulunmadığı vital dişlerde, pulpa canlılığını korumak amacıyla uygulanan konservatif bir vital pulpa tedavisi yaklaşımıdır. Özellikle minimal invaziv diş hekimliğinin gelişmesiyle, derin çürük lezyonlarında tüm çürük dentinin tamamen uzaklaştırılması yerine, pulpal duvarda etkilenmiş dentinin kontrollü olarak bırakılması yaklaşımı benimsenmektedir (Duncan vd., 2019). Bu tedavi, genellikle radyografik olarak pulpa yakınında yer alan derin dentin çürüğüne sahip, spontan ağrı öyküsü bulunmayan, perküsyon ve palpasyonda belirgin hassasiyet göstermeyen, klinik ve radyografik olarak apikal patoloji bulgusu taşımayan vital dişlerde önerilmektedir. Başka bir ifadeyle, normal pulpa veya reversibl pulpitis tanısı alan olgular indirekt pulpa kaplaması için uygundur. Buna karşın spontan, uzun süreli ya da gece artan ağrı, apikal patoloji, fistül, mobilite artışı veya irreversibl pulpitis varlığında bu yaklaşımın prognozu zayıflamaktadır (Bjørndal vd., 2019).

Klinik uygulamada indirekt pulpa kaplaması tek aşamalı selektif çürük uzaklaştırma şeklinde ya da iki aşamalı “kademeli ekskavasyon” yaklaşımı ile gerçekleştirilebilir. Tek ve iki aşamalı selektif çürük temizleme teknikleri, pulpanın açığa çıkma riskini azaltmada etkili görünmektedir. Non-selektif (tam)

çürük uzaklaştırma bazı araştırmacılar tarafından tercih edilen bir tedavi olarak kabul edilmemekte ve aşırı tedavi olarak değerlendirmektedir (Schwendicke vd., 2016).

İndirekt pulpa kaplamasında kullanılan materyaller tarihsel olarak kalsiyum hidroksit ve cam iyonomer simanları içermekle birlikte, son yıllarda kalsiyum silikat esaslı materyallere ilgi artmıştır. Bu materyallerin tercih edilme nedeni biyouyumlulukları, alkalın pH oluşturmaları, dentin köprüsü oluşumunu desteklemeleri ve kabul edilebilir sızdırmazlık özellikleridir. Yine de indirekt pulpa kaplamasında yalnızca kaplama materyalinin değil, bunun üzerindeki restorasyonun kalitesi de en az materyalin kendisi kadar önemlidir. Çünkü rezidüel çürüğün arrest hale gelmesinde belirleyici faktörlerden biri, kavitenin bakteri ve substrat girişine karşı etkin biçimde kapatılmasıdır (Bjørndal vd., 2019).

5.2. Direkt Pulpa Kaplaması

Direkt pulpa kaplaması özellikle pulpa ekspozisyonunun küçük ve kontrol edilebilir olduğu, pulpanın vital olduğu ve geri dönüşümlü pulpal inflamasyon bulgularının mevcut olduğu vakalarda önerilmektedir.

Direkt pulpa kaplamasının uygulanabilmesi için doğru klinik endikasyonların belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Klinik olarak spontan ağrı bulunmayan, termal uyarılara kısa süreli yanıt veren ve perküsyon hassasiyeti göstermeyen dişler bu tedavi için uygun kabul edilmektedir. Ayrıca radyografik incelemede apikal patoloji bulgusu bulunmamalıdır.

Direkt pulpa kaplamasının başarısı birçok klinik ve biyolojik faktöre bağlıdır. Bunlar arasında pulpa ekspozisyonunun nedeni, bakteriyel kontaminasyonun kontrolü, pulpa dokusunun başlangıçtaki inflamasyon düzeyi ve kullanılan kaplama materyalinin biyolojik özellikleri de önemli rol oynamaktadır. Operatörün becerisi ve deneyimi, VPT'nin başarısını belirleyen önemli bir değişken olabilir.

Direkt pulpa kaplamasında en büyük zorluk, uzun süreli bakteriyel irritasyona maruz kalmış inflame veya nekrotik dokunun doğru şekilde değerlendirilmesi ve uzaklaştırılmasıdır. Özellikle çürük kaynaklı pulpa ekspozisyonlarında bakteriyel kontaminasyonun daha yüksek olması nedeniyle tedavi başarısının travmatik veya iatrojenik ekspozisyonlara göre daha düşük olabileceği bilinmektedir. Amerikan Endodontistler Birliği'ne göre çürük kaynaklı pulpa ekspozisyonlarında altta yatan pulpa dokusu genellikle değişen derecelerde inflamasyon göstermektedir (Endodontists, 2003). Çürük kaynaklı pulpa ekspozisyonu görülen dişlerde, biyofilm ve mikroorganizmalar içeren yüzeysel iltihaplı pulpa dokusunun uzaklaştırılmasına yardımcı olmak için bir miktar pulpa dokusu çıkarılması da önerilmektedir (Barrieshi-Nusair ve Qudeimat, 2006). Pulpa dokusunu incelemek ve tüm yumuşak dentinin çıkarıldığından emin olmak

için işlem boyunca büyütme kullanılması tavsiye edilmektedir. Klinik prosedür sırasında pulpa ekspozisyonu bölgesinde kanamanın kontrol altına alınması tedavi başarısı açısından kritik bir aşamadır. Kanama kontrolü hem pulpanın inflamasyon düzeyi hakkında klinik bilgi sağlar hem de kaplama materyalinin pulpa yüzeyi ile doğrudan temasını mümkün kılar. Genellikle sodyum hipoklorit (NaOCl) veya steril serum fizyolojik kullanılarak hemostaz sağlanır. Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalar, salin veya diğer inert çözeltilere kıyasla, NaOCl ile daha iyi sonuçlar elde edildiğini bildirmektedir (Munir, Zehnder ve Rechenberg, 2020). Pulpa ekspozisyonundan 5 dakika sonra hemostaz sağlanamazsa, daha fazla pulpa dokusu çıkarılmalı (parsiyel veya koronal pulpotomi) ve yara yüzeyi daha önce olduğu gibi yıkanmalıdır. Eğer koronal pulpa dokusuyla sınırlı kısmi irreversibl pulpitis semptomları varsa, kanama durdurularak kök kanal ağzlarına kadar tam koronal pulpotomi yapılabilir. Koronal pulpotomi sonrasında da kanama kontrol altına alınamazsa, diş restore edilebilir durumda ise pulpektomi ve kanal tedavisi yapılmalıdır (Duncan vd., 2019).

Sonuç olarak direkt pulpa kaplaması, uygun vaka seçimi ve doğru biyomateryal kullanımı ile pulpa canlılığının korunmasını sağlayabilen etkili bir vital pulpa tedavisi yöntemidir. Günümüzde pulpa biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve yeni materyallerin geliştirilmesi sayesinde bu tedavinin klinik öngörülebilirliği artmıştır.

5.3. Parsiyel Pulpotomi

Parsiyel pulpotomi, pulpa ekspozisyonu bulunan vital dişlerde inflame olmuş yüzeysel pulpa dokusunun sınırlı bir kısmının uzaklaştırılması ve kalan sağlıklı pulpa dokusunun biyouyumlu bir materyal ile örtülmesini içeren bir prosedürdür. Travmatik ekspozisyonlarda pulpa dokusunun bakteriyel kontaminasyonu genellikle sınırlı olduğundan parsiyel pulpotomi özellikle genç daimi dişlerde yüksek başarı oranlarına sahiptir (Cvek, 1978).

Parsiyel pulpotominin temel prensibi, pulpanın inflamasyonunun genellikle ekspozisyon bölgesinin hemen altında sınırlı olduğu varsayımına dayanır. Klinik uygulamada koronal pulpanın ne kadarının uzaklaştırılacağına, çürük ekskavasyonu veya travma sonucu ortaya çıkan pulpa dokusunun görsel değerlendirilmesi ile karar verilir ve dental operasyon mikroskopunun kullanılması önerilmektedir. Genellikle ekspozisyon bölgesinin yaklaşık 1–3 mm altındaki doku uzaklaştırılır ve kanama kontrolü sağlandıktan sonra uygun bir kaplama materyali ile örtülür (Duncan vd., 2019).

Pulpa dokusunun parsiyel olarak uzaklaştırılmasının ardından kanama kontrolü tedavinin kritik bir aşamasıdır (Taha ve Khazali, 2017). Genellikle sodyum hipoklorit kullanılarak hemostaz sağlanır. Kanamanın birkaç dakika içerisinde kontrol altına alınamaması durumunda pulpa dokusunun daha ileri derecede inflamasyona sahip olabileceği düşünülür ve bu durumda tam

pulpotomi tercih edilebilir ("AAE Position Statement on Vital Pulp Therapy," 2021).

Parsiyel pulpotomi sonrası pulpa dokusunda reparatif dentin oluşumu gözlenebilir. Bu süreç pulpa kökenli progenitör hücrelerin odontoblast benzeri hücrelere diferansiyasyonu ile gerçekleşir ve oluşan dentin köprüsü pulpa dokusunu koruyucu bir bariyer görevi görür (Tziafas vd., 2000). Parsiyel pulpotomi ile direkt pulpa kaplaması benzer tedavi yaklaşımları olup temel fark, işlem sonrasında kalan vital pulpa dokusunun miktarıdır. Ayrıca dens evaginatus ve dens invaginatus gibi bazı anatomik anomalilere sahip dişlerde elektif tedavi seçeneği olarak parsiyel pulpotomi tercih edilebilmektedir (Berman ve Hargreaves, 2020).

5.4. Koronal (Tam) Pulpotomi

Koronal pulpotomi, pulpanın koronal kısmının tamamen uzaklaştırıldığı ve yalnızca radiküler pulpa dokusunun korunmasının amaçlandığı bir VPT prosedürüdür. Bu yaklaşım özellikle koronal pulpa dokusunun inflamasyonunun daha yaygın olduğu ancak radiküler pulpanın hala canlılığını koruduğu durumlarda tercih edilmektedir. Pulpal dokunun değerlendirilmesi ve uzaklaştırılacak doku miktarı, gözlemcinin deneyimine bağlıdır ve büyütme kullanılarak tamamlanması önerilir.

Koronal pulpotomide kullanılan materyaller tedavi başarısını önemli ölçüde etkileyebilir. Geleneksel olarak formokrezol ve kalsiyum hidroksit gibi materyaller kullanılmış olsa da günümüzde biyoyumlu oldukları nedeniyle kalsiyum silikat esaslı materyaller daha yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu materyallerin pulpa iyileşmesini destekleyen özellikleri sayesinde pulpotomi prosedürlerinde yüksek başarı oranları bildirilmektedir (Hilton, Ferracane ve Mancl, 2013).

Son yıllarda koronal pulpotomi özellikle semptomatik irreversible pulpitis tanısı konmuş bazı vakalarda da alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir (Ather, Patel, Gelfond, ve Ruparel, 2022; Taha ve Abdelkader, 2018a). Bu çalışmalar, uygun vaka seçimi ve biyoyumlu materyallerin kullanılması durumunda ağrının kontrol altına alınması ve pulpa canlılığının korunması açısından başarılı klinik sonuçlar sağlanabileceğini göstermektedir. Bu konuda yapılan bir retrospektif çalışmada, kalsiyum silikat esaslı bir materyal kullanılarak irreversible pulpitisli daimî dişlerde tam pulpotomi tedavisinin bir yıllık takip sonunda yaklaşık %92,6 klinik başarı oranı gösterdiği bildirilmiştir (Zhu vd., 2023).

6. Vital Pulpa Tedavilerinde Kullanılan Materyaller

6.1. Kalsiyum Hidroksit

Kalsiyum hidroksit, vital pulpa tedavilerinde uzun yıllar boyunca en yaygın kullanılan pulpa kaplama materyallerinden biri olmuştur. İlk kez Hermann tarafından tanıtılan bu materyal özellikle direkt pulpa kaplaması ve pulpotomi prosedürlerinde yaygın olarak kullanılmıştır. Materyalin yüksek alkalın pH değeri antibakteriyel etki göstererek bakteriyel kontaminasyonun kontrol altına alınmasını sağlamaktadır (Koch, Poulsen, Espelid ve Haubek, 2017). Kalsiyum hidroksit pulpa dokusu ile temas ettiğinde yüzeysel bir nekroz tabakası oluşturur. Bu nekrotik tabakanın altındaki pulpa dokusunda inflamatuvar yanıt gelişir ve zamanla odontoblast benzeri hücrelerin diferansiyasyonu pulpa ile restoratif materyal arasında dentin köprüsü olarak adlandırılan sert doku bariyeri oluşur (Tziafas vd., 2000).

Kalsiyum hidroksitin bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Zamanla çözünme eğilimi gösterebilir ve dentin köprüsü içerisinde “tünel defektleri” olarak adlandırılan yapısal boşlukların oluşmasıyla sonuçlanabilir. Bu durum bakteriyel sızıntıya izin vererek tedavinin uzun dönem prognozunu olumsuz etkiler (Moretti vd., 2008). Diğer dezavantajları arasında dentine zayıf marjinal uyum ve süt dişlerinde rezorpsiyon yer alır.

Bir klinik çalışmada iki yıllık takip sonucunda, kalsiyum hidroksit ile yapılan direkt pulpa kaplamalarının MTA'ya kıyasla daha düşük başarı oranı gösterdiği ve klinik olarak daha öngörülebilir sonuçlar sağladığı bildirilmiştir (Hilton vd., 2013). Benzer şekilde güncel literatürde direkt pulpa kaplamasında kullanılan MTA ve Biodentine gibi kalsiyum silikat esaslı materyallerin kalsiyum hidroksite kıyasla daha iyi uzun dönem klinik sonuçlar sağladığı bildirilmiştir (Gomez-Sosa vd., 2024).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, vital pulpa tedavilerinde kalsiyum silikat esaslı materyallerin kalsiyum hidroksite kıyasla daha yüksek klinik başarı gösterip, daha öngörülebilir pulpa iyileşmesi sağladığını göstermiştir (Cushley vd., 2021; Hatipoğlu vd., 2025).

6.2. Işıklı Sertleşen Astarlar ve Simanlar

Işıklı sertleşen astarlar ve simanlar, indirekt ve direkt pulpa kaplama uygulamalarında kullanılan rezin bazlı materyaller arasında yer almaktadır. Calcimol LC (VOCO, Cuxhaven, Almanya) ve Ultrablend Plus (Ultradent Products, South Jordan, Utah,) ışıklı sertleşen ve kalsiyum hidroksit içeren pulpa kaplama ve liner materyallerine örnek verilebilir (Nilsen, Jensen, Örtengren ve Michelsen, 2017).

Bu materyallerin en önemli avantajı kısa sürede sertleşmeleri ve klinik uygulamada kullanım kolaylığı sağlamalarıdır. Bununla birlikte rezin

monomerlerinin pulpa dokusu üzerinde potansiyel sitotoksik etkileri olabileceği ve bu nedenle doğrudan pulpa ile temas eden uygulamalarda dikkatle değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (Poggio vd., 2015). Ayrıca kalsiyum iyonu salınımının da, geleneksel kalsiyum hidroksitte rezin modifiye astarlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (Pereira, Cruvinel, Dantas ve Kuga, 2018).

6.3. Resin Modifiye Cam İyonomer Simanlar, Dentin Adezivleri, Kompozit Rezinler

Resin modifiye cam iyonomer simanlar, dentin adezivleri, kompozit rezinler restoratif diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılan materyaller olup, bazı durumlarda pulpa kaplama materyallerinin üzerinde koruyucu tabaka veya astar olarak kullanılabilir. Bu materyaller adeziv özellikleri sayesinde dentine güçlü bağlanma sağlayarak restorasyon ile dentin arasında etkili bir marjinal sızdırmazlık oluşturmaktadır. Ancak bu materyaller doğrudan pulpa dokusu ile temas edecek şekilde kullanılmak üzere geliştirilmemiştir. Resin bazlı materyallerden salınabilen monomerlerin pulpa dokusunda inflamatuvar yanıt oluşturabileceği ve sitotoksik etkilere yol açabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Schweickl, Spagnuolo, ve Schmalz, 2006). Bu durum özellikle rezidüel dentin kalınlığının çok az olduğu derin kavitelere daha belirgin hale gelmektedir.

Histolojik çalışmalar ayrıca resin bazlı materyallerin pulpa dokusunda sürekli inflamasyon, doku dejenerasyonu ve onarıcı dentin oluşumunun yetersizliği ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (Silva, Gava, Lanza, Estrela ve Alves, 2013). Bu nedenle kompozit rezinler ve dentin adezivleri doğrudan pulpa kaplama materyali olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte hidrofilik rezinler ve resin modifiye cam iyonomer simanlar iyi marjinal sızdırmazlık özellikleri nedeniyle pulpa kaplama materyallerinin üzerinde restoratif materyallerle birlikte kullanılabilir. Klinik uygulamada bu materyaller genellikle MTA veya diğer kalsiyum silikat esaslı pulpa kaplama materyallerinin üzerine yerleştirilerek restorasyonun sızdırmazlığını artırmak amacıyla tercih edilmektedir.

6.4. Kalsiyum Silikat Esaslı Simanlar

6.4.1. Mineral Trioksit Agregat (MTA)

MTA, 1990'lı yıllarda tanıtılan ve vital pulpa tedavilerinde yaygın olarak kullanılan kalsiyum silikat esaslı bir materyaldir. Temel olarak trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, kalsiyum sülfat ve radyopaklık sağlayan bizmut oksitten oluşmaktadır (Parirokh ve Torabinejad, 2010).

MTA'nın en önemli özelliklerinden biri yüksek biyouyumluluğudur. Materyalin hidrasyonu sırasında kalsiyum hidroksit oluşur ve ortamda alkalin bir pH oluşturur. Bu yüksek pH değeri antibakteriyel etki gösterirken, pulpa dokusunda iyileşme süreçlerini de destekler. Ayrıca sertleşme sürecinde

kalsiyum iyonu salarak, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), makrofaj koloni uyarıcı faktör, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ve interlökinleri (IL- β ve IL-1 α) teşvik eder ve onarıcı bariyer oluşumunu destekler (Matsumoto vd., 2013; Parirokh ve Torabinejad, 2010). MTA'nın etkilenen dentinin remineralizasyonunu ve reaksiyonel dentin birikimini önemli ölçüde desteklediği bildirilmiştir (Han ve Okiji, 2016).

MTA'nın diğer önemli avantajı iyi bir marjinal sızdırmazlık sağlamasıdır. Su ile reaksiyona girerek nemli ortamda sertleşebilmesi sayesinde pulpa dokusu ile temas eden klinik uygulamalarda avantaj sağlamaktadır. Ayrıca düşük çözünürlük, boyutsal stabilite ve biyolojik dokularla uyumlu olması MTA'nın vital pulpa tedavilerinde tercih edilmesinin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (Camilleri, 2007).

MTA'nın bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Uzun sertleşme süresi, zor manipülasyon özellikleri ve özellikle bizmut oksit içeren formülasyonlarda görülebilen diş renklenmesi dezavantajları arasındadır. Diş renklenmesi, travma vakalarının yönetiminde özellikle anterior dişlerde sorun yaratabilir. Son yıllarda MTA'nın dezavantajlarını azaltmayı amaçlayan ve benzer biyolojik özelliklere sahip yeni kalsiyum silikat esaslı biyoseramik materyaller geliştirilmiştir (Camilleri vd., 2020).

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar ve sistematik derlemeler, MTA'nın vital pulpa tedavilerinde yüksek başarı oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle direkt pulpa kaplaması ve pulpotomi prosedürlerinde MTA ile elde edilen klinik başarı oranlarının %80–95 arasında değiştiği bildirilmektedir (Cushley vd., 2021). Ayrıca yakın tarihli sistematik derlemeler, semptomatik irreversible pulpitis tanısı konmuş olgularda gerçekleştirilen pulpotomi tedavilerinde MTA kullanımının başarılı klinik sonuçlar sağlayabildiğini ortaya koymuştur (Ather vd., 2022). Güncel klinik araştırmalar, kalsiyum silikat esaslı materyaller arasında genel olarak benzer başarı oranları bildirilmekle birlikte, MTA'nın biyoyumluluk ve uzun dönem klinik performans açısından halen güvenilir bir referans materyal olarak kabul edildiğini göstermektedir.

6.4.2. Biodentine ve Diğer Kalsiyum Silikat Esaslı Simanlar

MTA'nın piyasaya sürülmesinin ardından çeşitli kalsiyum silikat simanlar üretilmiştir. Biodentine™ (Septodont, Saint-Maur-Des-Fossés, Fransa) kalsiyum silikat esaslı biyoseramik bir materyal olup vital pulpa tedavilerinde kullanılan materyallerinden biridir. İlk olarak 2009 yılında tanıtılan bu materyal, özellikle pulpa kaplama ve pulpotomi prosedürlerinde MTA'ya alternatif olarak geliştirilmiştir. Yaklaşık 12 dakikalık daha hızlı bir sertleşme süresine sahip olması, kalıcı restorasyonun malzemenin üzerine anında ve doğrudan yerleştirilmesine olanak tanımaktadır. Biodentine toz formunda trikalsiyum silikat (ana bileşen), dikalsiyum silikat (ikinci ana bileşen), kalsiyum karbonat ve radyoopaklaştırıcı olarak zirkonyum oksit gibi bileşenler bulunmaktadır. Toz

formundaki bu bileşenler sıvı faz ile karıştırıldığında hidrasyon reaksiyonu başlar ve kısa sürede sertleşen bir kalsiyum silikat matriksi oluşur (Camilleri, Sorrentino ve Damidot, 2013).

Biodentine'in en önemli özelliklerinden biri yüksek biyouyumluluğa sahip olması ve pulpa dokusunda biyolojik iyileşmeyi destekleyebilmesidir. Materyalin hidrasyonu sırasında kalsiyum iyonu salınımı gerçekleşir ve bu durum pulpa dokusunda odontoblast benzeri hücrelerin diferansiyasyonunu uyararak reparatif dentin oluşumunu teşvik eder. Ayrıca Biodentine'in alkalın pH oluşturması antibakteriyel etki göstererek pulpanın bakteriyel kontaminasyona karşı korunmasına katkıda bulunabilir (Laurent, Camps ve About, 2012). Biodentine'in klinik açıdan önemli avantajlarından biri MTA'ya kıyasla daha kısa sertleşme süresine sahip olmasıdır. Bu durum klinik uygulamaların daha kolay ve hızlı gerçekleştirilebilmesini sağlamaktadır. Ayrıca materyalin iyi marjinal adaptasyon göstermesi ve dentin benzeri mekanik özelliklere sahip olması restoratif işlemler sırasında önemli avantajlar sunmaktadır (Camilleri vd., 2013).

Biodentine'in avantajlarına rağmen bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Materyalin maliyetinin nispeten yüksek olması ve uygulama sırasında uygun manipülasyon tekniklerinin gerekliliği bu sınırlılıklar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte biyolojik özellikleri ve klinik performansı nedeniyle Biodentine günümüzde vital pulpa tedavilerinde en sık kullanılan kalsiyum silikat esaslı biyoseramik materyallerden biri olarak kabul edilmektedir.

Yakın zamanda yapılan bir klinik çalışmada, direkt ve indirekt pulpa kaplamasında Biodentine kullanılan grupta kalsiyum hidroksit kullanılan gruba göre pulpa canlılık kaybının daha az görüldüğü rapor edilmiştir (Yavuz, Kotanlı, Dogan ve Almak, 2025). Benzer şekilde yapılan randomize klinik çalışmalarda MTA ve Biodentine gibi kalsiyum silikat esaslı materyallerin karşılaştırılmasında her iki materyalin de yüksek başarı oranları gösterdiği, ancak bazı çalışmalarda Biodentine'in daha kısa sertleşme süresi ve daha iyi manipülasyon özellikleri nedeniyle klinik kullanım açısından avantaj sağlayabildiği bildirilmiştir (Taha ve Abdelkader, 2018b).

Kalsiyum silikat esaslı simanlardan bir diğeri BioAggregate (Innovative Bioceramix, Vancouver, BC, Kanada), MTA'ya alternatif olarak geliştirilmiş bir materyaldir. MTA'ya benzer şekilde trikalsiyum silikat ve dikalsiyum silikat içermekle birlikte radyopaklık sağlamak amacıyla bizmut oksit yerine tantal oksit kullanılmaktadır. BioAggregate su ile karıştırıldığında hidrasyon reaksiyonu sonucu kalsiyum silikat hidrat jel ve kalsiyum hidroksit oluşur. Bu süreç materyalin alkalın pH oluşturmasına ve kalsiyum iyonu salınımına neden olur. Bu biyolojik özellikler pulpa dokusunda biyouyumluluğun korunmasına ve sert doku oluşumunun desteklenmesine katkıda bulunabilir (Camilleri, 2015).

Kalsiyum silikat içeren malzemelerin avantajları, rezin modifiye kalsiyum silikat esaslı malzemeler gibi yeni malzeme bileşimlerinin geliştirilmesini sağlamıştır. TheraCal LC (Bisco Inc, Schamburg, İllinois), rezin modifiye kalsiyum silikat esaslı bir pulpa kaplama materyali olup özellikle indirekt ve direkt pulpa kaplama prosedürlerinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Geleneksel kalsiyum silikat esaslı simanlardan farklı olarak ışıkla polimerize olabilmesi sayesinde klinik uygulamada kullanım kolaylığı sağlamaktadır. İlerleyen yıllarda ThereCal PT ((Bisco Inc, Schamburg, İllinois) adında yeni bir dual-cure rezin modifiye kalsiyum silikat bazlı malzeme tanıtılmıştır (Sanz vd., 2021). Bununla birlikte TheraCal LC'nin rezin içeriği bazı araştırmacılar tarafından tartışmalı bir özellik olarak değerlendirilmiştir. Resin monomerlerinin potansiyel sitotoksik etkileri nedeniyle biyolojik özelliklerinin geleneksel kalsiyum silikat esaslı materyallere kıyasla farklılık gösterebileceği bildirilmiştir (Gandolfi, Siboni ve Prati, 2012). Buna polimerleşmemiş monomerlerin pulpa dokusuna sızması sebep olabilir. Bir in vitro çalışma, ışıkla sertleşen pulpa kaplama materyallerinin insan diş pulpası hücrelerine kalsiyum silikat esaslı Biodentine'den önemli ölçüde daha sitotoksik olduğunu ve insan diş pulpası hücrelerinin mineralizasyonunu indüklemeye yeteneğinden yoksun olduğunu bildirmiştir (Schuster, Sielker, Kleinheinz ve Dammaschke, 2025). Ayrıca TheraCal LC tarafından salınan başlangıç kalsiyum iyonu konsantrasyonu biyolojik uyarıcı aktivite için yeterli düzeyde olsa da zamanla azalır ve MTA ve Biodentine gibi geleneksel kalsiyum silikat esaslı simanlarda gözlemlenen önemli ölçüde daha düşüktür (Camilleri, 2014). TheraCal LC'nin oluşturduğu alkalin pH düzeyinin hem MTA hem de kalsiyum hidroksite kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiş olup, bu durum materyalin antimikrobiyal etkinliğinin daha sınırlı olmasına neden olabilmektedir (Yamamoto, Han, Noiri ve Okiji, 2017). Bazı klinik çalışmalarda MTA ve Biodentine gibi materyallerin TheraCal LC'ye kıyasla daha yüksek klinik başarı oranları gösterdiği rapor edilmiştir (Peskeroşoy, Lukarcanin ve Turkun, 2021).

7. Sonuç

Vital pulpa tedavisi, pulpa-dentin kompleksinin biyolojik bütünlüğünü korumayı amaçlayan konservatif bir yaklaşım olup, uygun vaka seçimi, doğru tanı ve uygun materyal kullanımı ile yüksek klinik başarı sağlayabilmektedir. Günümüzde pulpa biyolojisinin daha iyi anlaşılması, inflamasyonun geri dönüşebilirliği konusundaki bilgi birikiminin artması ve vital pulpa tedavilerine yönelik klinik kanıtların çoğalması sayesinde, bu tedaviler yalnızca reversibl pulpitiste değil, seçilmiş irreversibl pulpitis olgularında da daha fazla kabul görmeye başlamıştır. İndirekt pulpa kaplaması, direkt pulpa kaplaması, parsiyel pulpotomi ve koronal pulpotomi gibi prosedürlerin başarısı; pulpa dokusunun inflamatuvar durumunun doğru değerlendirilmesine, bakteriyel kontaminasyonun kontrol altına alınmasına ve tedavi sonrası etkili bir koronal sızdırmazlığın sağlanmasına yüksek oranda bağlıdır.

Vital pulpa tedavilerinde kullanılan materyaller değerlendirildiğinde, kalsiyum hidroksitin uzun yıllar boyunca temel pulpa kaplama materyali olarak kullanıldığı, ancak çözünürlük, zayıf marjinal uyum ve dentin köprüsünde tünel defektleri gibi dezavantajları nedeniyle uzun dönem sonuçlarının sınırlı kalabildiği görülmektedir. Buna karşılık kalsiyum silikat esaslı simanlar yüksek biyouyumlulukları, kalsiyum iyonu salınımı, alkalen pH oluşturmaları ve reparatif dentin oluşumunu desteklemeleri nedeniyle vital pulpa tedavilerinde daha öngörülebilir sonuçlar sağlamaktadır.

Sonuç olarak, güncel kanıtlar vital pulpa tedavilerinde materyal seçiminin tedavi başarısında belirleyici bir unsur olduğunu ortaya koymaktadır. Gelecekte yapılacak iyi tasarlanmış uzun dönem randomize klinik çalışmalar, farklı vital pulpa tedavi prosedürlerinde hangi materyalin hangi klinik koşullarda daha üstün olduğunu daha net ortaya koyacak ve klinik karar verme sürecine önemli katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- AAE Position Statement on Vital Pulp Therapy. (2021). *J Endod*, 47(9), 1340-1344. doi:10.1016/j.joen.2021.07.015
- Abella, F., Patel, S., Durán-Sindreu, F., Mercadé, M., Bueno, R., & Roig, M. (2014). An evaluation of the periapical status of teeth with necrotic pulps using periapical radiography and cone-beam computed tomography. *Int Endod J*, 47(4), 387-396.
- Andreasen, J. O., & Bakland, L. K. (2012). Pulp regeneration after non-infected and infected necrosis, what type of tissue do we want? A review. *Dent Traumatol*, 28(1), 13-18. doi:10.1111/j.1600-9657.2011.01057.x
- Ather, A., Patel, B., Gelfond, J. A. L., & Ruparel, N. B. (2022). Outcome of pulpotomy in permanent teeth with irreversible pulpitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 12(1), 19664. doi:10.1038/s41598-022-20918-w
- Barrieshi-Nusair, K. M., & Qudeimat, M. A. (2006). A prospective clinical study of mineral trioxide aggregate for partial pulpotomy in cariously exposed permanent teeth. *J Endod*, 32(8), 731-735.
- Berman, L. H., & Hargreaves, K. M. (2020). *Cohen's Pathways of the Pulp-E-Book*: Elsevier Health Sciences.
- Bjørndal, L., Simon, S., Tomson, P. L., & Duncan, H. F. (2019). Management of deep caries and the exposed pulp. *Int Endod J*, 52(7), 949-973. doi:10.1111/iej.13128
- Bjørndal, L., & Sloan, A. J. (2018). The dentin–pulp complex: structure, functions, threats, and response to external injury. *Textbook of Endodontology*, 9-32.
- Camilleri, J. (2007). Hydration mechanisms of mineral trioxide aggregate. *Int Endod J*, 40(6), 462-470. doi:10.1111/j.1365-2591.2007.01248.x
- Camilleri, J. (2014). Hydration characteristics of Biodentine and Theracal used as pulp capping materials. *Dent Mater*, 30(7), 709-715. doi:10.1016/j.dental.2014.03.012
- Camilleri, J. (2015). Mineral trioxide aggregate: present and future developments. *Endodontic topics*, 32(1), 31-46.
- Camilleri, J., Borg, J., Damidot, D., Salvadori, E., Pilecki, P., Zaslansky, P., & Darvell, B. W. (2020). Colour and chemical stability of bismuth oxide in dental materials with solutions used in routine clinical practice. *PLoS One*, 15(11), e0240634. doi:10.1371/journal.pone.0240634
- Camilleri, J., Sorrentino, F., & Damidot, D. (2013). Investigation of the hydration and bioactivity of radiopacified tricalcium silicate cement, Biodentine and

MTA Angelus. *Dent Mater*, 29(5), 580-593.
doi:10.1016/j.dental.2013.03.007

- Couve, E., Osorio, R., & Schmachtenberg, O. (2013). The amazing odontoblast: activity, autophagy, and aging. *J Dent Res*, 92(9), 765-772.
- Cushley, S., Duncan, H. F., Lappin, M. J., Chua, P., Elamin, A. D., Clarke, M., & El-Karim, I. A. (2021). Efficacy of direct pulp capping for management of cariously exposed pulps in permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*, 54(4), 556-571. doi:10.1111/iej.13449
- Cvek, M. (1978). A clinical report on partial pulpotomy and capping with calcium hydroxide in permanent incisors with complicated crown fracture. *J Endod*, 4(8), 232-237. doi:10.1016/s0099-2399(78)80153-8
- Duncan, H. F., Galler, K. M., Tomson, P. L., Simon, S., El-Karim, I., Kundzina, R., . . . Bjørndal, L. (2019). European Society of Endodontology position statement: Management of deep caries and the exposed pulp. *Int Endod J*, 52(7), 923-934. doi:10.1111/iej.13080
- Endodontists, A. A. o. (2003). *Glossary of endodontic terms*: American Association of Endodontists.
- 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 Inflamm*, 2015, 230251.
doi:10.1155/2015/230251
- Gandolfi, M. G., Siboni, F., & Prati, C. (2012). Chemical-physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. *Int Endod J*, 45(6), 571-579. doi:10.1111/j.1365-2591.2012.02013.x
- Gomez-Sosa, J. F., Granone-Ricella, M., Rosciano-Alvarez, M., Barrios-Rodriguez, V. D., Goncalves-Pereira, J., & Caviedes-Bucheli, J. (2024). Determining Factors in the Success of Direct Pulp Capping: A Systematic Review. *J Contemp Dent Pract*, 25(4), 392-401. doi:10.5005/jp-journals-10024-3673
- Han, L., & Okiji, T. (2016). An ion extract obtained from mineral trioxide aggregate induced dentin remineralization and dentin tubule occlusion in artificially demineralized bovine dentin. *American Journal of Dentistry*, 29(3), 166-170.
- Hatipoğlu, Ö., Varlı Tekingür, E., & Pertek Hatipoğlu, F. (2025). Comparative clinical success of direct pulp capping materials: A network meta-regression of randomized clinical trials. *J Dent*, 162, 106073.
doi:10.1016/j.jdent.2025.106073
- Hilton, T. J., Ferracane, J. L., & Mancl, L. (2013). Comparison of CaOH with MTA for direct pulp capping: a PBRN randomized clinical trial. *J Dent Res*, 92(7 Suppl), 16s-22s. doi:10.1177/0022034513484336

- Jespersen, J. J., Hellstein, J., Williamson, A., Johnson, W. T., & Qian, F. (2014). Evaluation of dental pulp sensibility tests in a clinical setting. *J Endod*, *40*(3), 351-354. doi:10.1016/j.joen.2013.11.009
- Koch, G., Poulsen, S., Espelid, I., & Haubek, D. (2017). *Pediatric dentistry: a clinical approach*: John Wiley & Sons.
- Laurent, P., Camps, J., & About, I. (2012). Biodentine(TM) induces TGF- β 1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. *Int Endod J*, *45*(5), 439-448. doi:10.1111/j.1365-2591.2011.01995.x
- Matsumoto, S., Hayashi, M., Suzuki, Y., Suzuki, N., Maeno, M., & Ogiso, B. (2013). Calcium ions released from mineral trioxide aggregate convert the differentiation pathway of C2C12 cells into osteoblast lineage. *J Endod*, *39*(1), 68-75. doi:10.1016/j.joen.2012.10.006
- Mejäre, I. A., Axelsson, S., Davidson, T., Frisk, F., Hakeberg, M., Kvist, T., . . . Bergenholtz, G. (2012). Diagnosis of the condition of the dental pulp: a systematic review. *Int Endod J*, *45*(7), 597-613. doi:10.1111/j.1365-2591.2012.02016.x
- Mente, J., Geletneky, B., Ohle, M., Koch, M. J., Friedrich Ding, P. G., Wolff, D., . . . Pfefferle, T. (2010). Mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide direct pulp capping: an analysis of the clinical treatment outcome. *J Endod*, *36*(5), 806-813. doi:10.1016/j.joen.2010.02.024
- Moretti, A. B., Sakai, V. T., Oliveira, T. M., Fornetti, A. P., Santos, C. F., Machado, M. A., & Abdo, R. C. (2008). The effectiveness of mineral trioxide aggregate, calcium hydroxide and formocresol for pulpotomies in primary teeth. *Int Endod J*, *41*(7), 547-555. doi:10.1111/j.1365-2591.2008.01377.x
- Munir, A., Zehnder, M., & Rechenberg, D. K. (2020). Wound Lavage in Studies on Vital Pulp Therapy of Permanent Teeth with Carious Exposures: A Qualitative Systematic Review. *J Clin Med*, *9*(4). doi:10.3390/jcm9040984
- Murray, P. E., Garcia-Godoy, F., & Hargreaves, K. M. (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod*, *33*(4), 377-390. doi:10.1016/j.joen.2006.09.013
- Nilsen, B. W., Jensen, E., Örtengren, U., & Michelsen, V. B. (2017). Analysis of organic components in resin-modified pulp capping materials: critical considerations. *Eur J Oral Sci*, *125*(3), 183-194. doi:10.1111/eos.12347
- Parirokh, M., & Torabinejad, M. (2010). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part I: chemical, physical, and antibacterial properties. *J Endod*, *36*(1), 16-27. doi:10.1016/j.joen.2009.09.006

- Pereira, K. D. F., Cruvinel, R. F. D. S., Dantas, A. A. R., & Kuga, M. C. (2018). Evaluation of calcium release and pH value of light-cured cavity liners for pulp-capping materials. *Revista de Odontologia da UNESP*, 47, 205-209.
- Peskersoy, C., Lukarcenin, J., & Turkun, M. (2021). Efficacy of different calcium silicate materials as pulp-capping agents: Randomized clinical trial. *J Dent Sci*, 16(2), 723-731. doi:10.1016/j.jds.2020.08.016
- Poggio, C., Ceci, M., Dagna, A., Beltrami, R., Colombo, M., & Chiesa, M. (2015). In vitro cytotoxicity evaluation of different pulp capping materials: a comparative study. *Arh Hig Rada Toksikol*, 66(3), 181-188. doi:10.1515/aiht-2015-66-2589
- Sanz, J. L., Soler-Doria, A., López-García, S., García-Bernal, D., Rodríguez-Lozano, F. J., Lozano, A., . . . Melo, M. (2021). Comparative Biological Properties and Mineralization Potential of 3 Endodontic Materials for Vital Pulp Therapy: Theracal PT, Theracal LC, and Biodentine on Human Dental Pulp Stem Cells. *J Endod*, 47(12), 1896-1906. doi:10.1016/j.joen.2021.08.001
- Schuster, L., Sielker, S., Kleinheinz, J., & Dammaschke, T. (2025). Effect of light-cured pulp capping materials on human dental pulp cells in vitro. *Int Endod J*, 58(7), 1060-1072. doi:10.1111/iej.14242
- Schweickl, H., Spagnuolo, G., & Schmalz, G. (2006). Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. *J Dent Res*, 85(10), 870-877. doi:10.1177/154405910608501001
- Schwendicke, F., Frencken, J. E., Bjørndal, L., Maltz, M., Manton, D. J., Ricketts, D., . . . Innes, N. P. (2016). Managing Carious Lesions: Consensus Recommendations on Carious Tissue Removal. *Adv Dent Res*, 28(2), 58-67. doi:10.1177/0022034516639271
- Silva, G. A., Gava, E., Lanza, L. D., Estrela, C., & Alves, J. B. (2013). Subclinical failures of direct pulp capping of human teeth by using a dentin bonding system. *J Endod*, 39(2), 182-189. doi:10.1016/j.joen.2012.09.022
- Taha, N. A., & Abdelkader, S. Z. (2018a). Outcome of full pulpotomy using Biodentine in adult patients with symptoms indicative of irreversible pulpitis. *Int Endod J*, 51(8), 819-828. doi:10.1111/iej.12903
- Taha, N. A., & Abdulkhader, S. Z. (2018b). Full Pulpotomy with Biodentine in Symptomatic Young Permanent Teeth with Carious Exposure. *J Endod*, 44(6), 932-937. doi:10.1016/j.joen.2018.03.003
- Taha, N. A., & Khazali, M. A. (2017). Partial Pulpotomy in Mature Permanent Teeth with Clinical Signs Indicative of Irreversible Pulpitis: A Randomized Clinical Trial. *J Endod*, 43(9), 1417-1421. doi:10.1016/j.joen.2017.03.033

- Tziafas, D., Smith, A. J., & Lesot, H. (2000). Designing new treatment strategies in vital pulp therapy. *J Dent*, 28(2), 77-92. doi:10.1016/s0300-5712(99)00047-0
- Whaites, E., & Drage, N. (2013). *Essentials of dental radiography and radiology e-book*: Elsevier Health Sciences.
- Yamamoto, S., Han, L., Noiri, Y., & Okiji, T. (2017). Evaluation of the Ca ion release, pH and surface apatite formation of a prototype tricalcium silicate cement. *Int Endod J*, 50, e73-e82.
- Yavuz, Y., Kotanli, S., Dogan, M. S., & Almak, Z. (2025). Examination of 6 and 12 month follow-up of calcium hydroxide and calcium silicate materials used in direct and indirect pulp capping. *Adv Clin Exp Med*, 34(8), 1289-1298. doi:10.17219/acem/194504
- Zhu, X., Zhang, Y., Wang, J., Wang, Z., Wang, X., Liu, X., . . . He, W. (2023). Effect of full pulpotomy using a calcium silicate-based bioactive ceramic in adult permanent teeth with symptoms indicative of irreversible pulpitis: A retrospective study. *J Am Dent Assoc*, 154(6), 486-494. doi:10.1016/j.adaj.2023.02.018



BÖLÜM 70

Endodontik Cerrahide Otolog Dentin Grefti: Biyolojik Temeller ve Klinik Uygulamalar

Hazal Faiz Arslanparçası¹

GİRİŞ

Endodontik cerrahi, konvansiyonel kök kanal tedavisinin başarısız olduğu veya yeniden kök kanal tedavisinin mümkün olmadığı durumlarda dişin ağızda korunmasını amaçlayan cerrahi prosedürleri kapsayan bir tedavi yaklaşımıdır (Chasoglou vd., 2026). Bu yaklaşım, özellikle persistan periapikal lezyonların varlığında enfekte dokuların cerrahi olarak uzaklaştırılması ve kök ucunun sızdırmaz şekilde kapatılması yoluyla periapikal dokuların iyileşmesini sağlamayı hedefler (Strbac vd., 2017). Günümüzde gelişen cerrahi teknikler ve biyoyumlu materyaller sayesinde endodontik cerrahi, yüksek başarı oranlarına sahip öngörülebilir bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (von Arx, 2011).

Endodontik cerrahinin en yaygın uygulamalarından biri kök ucu rezeksiyonu olarak da adlandırılan apikektomidir. Bu işlem kök ucunun rezeksiyonu, retrograd kavite preparasyonu ve biyoyumlu bir materyal ile retrograd dolgu yapılmasını içeren cerrahi bir prosedürdür (Lieblich, 2020). Apikektomi; persistan periapikal lezyonların varlığı, geniş radyolüsensiler, kron veya protetik restorasyon nedeniyle kök kanalına ortograd erişimin mümkün olmadığı durumlar, çıkarılamayan intrakanal postlar, apikal üçlüde perforasyonlar veya kök fraktürleri gibi çeşitli klinik durumlarda uygulanmaktadır (Almeida vd., 2023).

Son yıllarda endodontik cerrahi alanında önemli teknolojik gelişmeler yaşanmıştır. Dental operasyon mikroskoplarının kullanımı cerrahi alanın daha iyi görüntülenmesini sağlayarak işlem hassasiyetini artırmaktadır. Ultrasonik retrograd preparasyon uçları da kök ucu preparasyonunun daha konservatif ve etkili şekilde yapılmasına olanak sağlamaktadır (von Arx, 2011). Ayrıca konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) görüntüleme teknikleri sayesinde cerrahi planlama daha doğru şekilde yapılabilmektedir (Chasoglou vd., 2026). Bu gelişmeler doğrultusunda ortaya çıkan endodontik mikrocerrahi yaklaşımı, periapikal lezyonların tedavisinde daha yüksek ve öngörülebilir başarı oranları sağlamaktadır (Ren vd., 2025).

¹ Arş. Gör., Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti ABD
ORCID: 0009-0002-3172-6966

Endodontik cerrahi uygulamalarında cerrahi başarıyı artırmak amacıyla çeşitli rejeneratif ve destekleyici yöntemler de kullanılabilir. Büyük veya kortikal kemik kaybının bulunduğu periapikal defektlerde kemik greftleri ve kollajen membranlar ile gerçekleştirilen yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu uygulamalarının iyileşme sürecini olumlu yönde etkileyebileceği bildirilmiştir (Jesus vd., 2024; Liu vd., 2021). Bunun yanı sıra otolog trombosit konsantreleri olan PRP ve PRF uygulamalarının postoperatif ağrıyı azaltabileceği ve kemik iyileşmesini destekleyebileceği belirtilmektedir (Del Fabbro vd., 2016).

Son yıllarda kemik rejenerasyonu alanında alternatif biyomateryaller üzerine yapılan çalışmalar artmış ve özellikle hastanın kendi çekilmiş dişlerinden elde edilen dentin dokusunun potansiyel bir greft materyali olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir (Lee vd., 2024; Minetti vd., 2023). Dentin dokusu mineral içerik, kollajen matriks yapısı ve büyüme faktörleri açısından kemik dokusuna oldukça benzer özellikler göstermektedir. Bu biyolojik benzerlik, dentinin kemik rejenerasyonunda osteokondüktif ve osteoindüktif özellikler sergileyebileceğini düşündürmektedir. Bu doğrultuda hastanın kendi çekilmiş dişlerinden elde edilen otolog dentin partikülleri, alveoler kemik rejenerasyonu ve implant diş hekimliği uygulamalarında biyolojik olarak aktif ve uygun maliyetli bir greft materyali olarak giderek daha fazla ilgi görmeye başlamıştır (Braga vd., 2026; Olchoway vd., 2024).

Bu bölümde otolog dentin greftinin biyolojik temelleri, hazırlanma yöntemleri ve endodontik cerrahideki klinik kullanım alanları güncel literatür ışığında ele alınacaktır.

1. Otolog Dentin Greftinin Biyolojik Temeli

Dentin dokusu yapısal ve biyokimyasal açıdan kortikal kemik ile önemli benzerlikler göstermektedir (Inchingolo vd., 2023). Dentin matriksi başlıca tip I kollajen içerir ve bunun yanında TGF- β , IGF-II ve BMP-2 gibi kemik oluşumunda rol oynayan çeşitli büyüme faktörlerini barındıran kollajen dışı proteinler de içerir (Picone vd., 2024). Bu biyolojik içerik, dentin dokusunun kemik rejenerasyonunda osteoindüktif ve osteokondüktif özellikler gösterebilmesine katkıda bulunmaktadır.

2. Otolog Dentin Greftinin Hazırlanma Yöntemleri

Otolog dentin greftinin hazırlanması sürecinde diş dokusu genellikle temizleme, öğütme ve demineralizasyon işlemlerinden geçirilir (Lee vd., 2024; Minetti vd., 2023; Park vd., 2015). Özellikle demineralizasyon işlemi sırasında hidroksiapatitin bir kısmı uzaklaştırılır ve kollajen matriks daha belirgin hale gelir (Arslanparçası & Edebal, 2025). Bu süreç aynı zamanda dentin matriksinde bulunan büyüme faktörlerinin serbestleşmesini sağlayarak osteoindüksiyonu artırır ve yeni kemik oluşumu ile greft rezorpsiyonu arasında dengeli bir biyolojik süreç oluşmasına katkıda bulunur (Inchingolo vd., 2023).

Öğütücü tabanlı hazırlama protokollerinde diş dokusu belirli boyutlarda partiküllere ayrılmakta ve kimyasal işlemler ile dekontaminasyon sağlanmaktadır. Bu işlemler sonucunda kemik benzeri kalsiyum/fosfor (Ca/P) oranına sahip, dentin tübüllerinin açık olduğu ve mikroorganizmalardan arındırılmış partiküller elde edilebilmektedir (5). Bu özellikler dentin greftinin kemik dokusu ile biyolojik uyumunu artıran önemli faktörler arasında yer almaktadır (Grawish vd., 2022).

Otolog dentin greftlerinin hazırlanmasına yönelik protokoller farklı çalışmalarda değişkenlik gösterebilmektedir. Bu protokoller arasında dentinin demineralizasyon derecesi (mineralize dentin, kısmen demineralize dentin veya tamamen demineralize dentin), partikül boyutu ve kullanılan kimyasal işlemler açısından farklılıklar bulunmaktadır. Ayrıca dentin greftlerinin hazırlanmasında kullanılan kimyasal ajanlar ve işlem süreleri de değişkenlik gösterebilmektedir. EDTA, hidroklorik asit (HCl) ve nitrik asit (HNO₃) gibi ajanlar farklı protokollerde demineralizasyon ve sterilizasyon amacıyla kullanılabilir (Arslanparçası & Edebal, 2025; Lee vd., 2024; Minetti vd., 2023; Peceliunaite vd., 2023; Picone vd., 2024).

3. Otolog Dentin Greftinin Endodontik Cerrahide Kullanım Alanları

Sistemik derlemeler ve kapsamlı incelemeler, otolog dentin greftlerinin diş hekimliğinde çeşitli klinik amaçlarla kullanılabilirliğini göstermektedir. Bu kullanım alanlarının başında alveoler sırtın korunması ve güçlendirilmesi amacıyla uygulanan alveoler sırt korunması, alveoler sırt augmentasyonu ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu prosedürleri gelmektedir. Bu çalışmalarda dentin greftlerinin kullanıldığı bölgelerde kontrol gruplarına kıyasla yatay ve dikey alveoler sırt kaybının anlamlı derecede daha az olduğu bildirilmiştir (Braga vd., 2026; Inchingolo vd., 2023; Picone vd., 2024). Endodontik cerrahi uygulamalarında ise periapikal lezyonların cerrahi olarak uzaklaştırılmasının ardından oluşan kemik defektlerinin iyileşmesini desteklemek amacıyla dentin greftlerinin kullanımı giderek daha fazla araştırılmaktadır (Peceliunaite vd., 2023).

Güncel çalışmalarda endodontik mikrocerrahinin başarı oranlarının %86–94 arasında değiştiği bildirilmektedir (Azim vd., 2021; Montero-Miralles vd., 2021). Histolojik ve klinik veriler, özellikle dört kemik duvarının korunduğu periapikal defektlerde cerrahi müdahale sonrasında kemik grefti veya membran kullanılsa bile önemli ölçüde kemik iyileşmesi meydana gelebileceğini göstermektedir (Albagle vd., 2023). Bununla birlikte rejeneratif materyallerin kullanımı, özellikle büyük boyutlu lezyonlar, kortikal kemik perforasyonları veya kombine endodontik-periodontal lezyonlar gibi daha kompleks kemik defektlerinde önem kazanmaktadır (Bieszcza vd., 2023; Dhamija vd., 2024). Bu tür durumlarda kemik greftleri, membranlar ve trombosit konsantrileri ile gerçekleştirilen yönlendirilmiş doku rejenerasyonu uygulamalarının üç boyutlu

kemik iyileşmesini destekleyebildiği ve cerrahi başarıyı artırabildiği bildirilmektedir (Sharma vd., 2025).

Dentin greftleri ile ilgili literatürün büyük bölümü implantoloji ve alveoler kemik rejenerasyonu üzerine odaklanmış olmakla birlikte, elde edilen biyolojik ve klinik verilerin endodontik cerrahi uygulamalarına da uyarlanabileceği düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalar, dış kaynaklı greft materyallerinin konak kemik ile iyi entegrasyon gösterdiğini, minimal inflamatuvar yanıt oluşturduğunu ve yeni kemik dokusu ile dentin veya sement yüzeyleri arasında yakın temas oluştuğunu bildirmektedir (Olchoway vd., 2024; Peceliunaite vd., 2023).

Sistematik incelemelerde değerlendirilen klinik çalışmalarda dentin greftleri ile gerçekleştirilen kemik rejenerasyonu sonrasında stabil marjinal kemik seviyeleri, yüksek implant sağkalım oranları (%96–100) ve düşük komplikasyon oranları rapor edilmiştir (Gual-Vaqués vd., 2018; Mahardawi vd., 2023). Endodontik periapikal cerrahi üzerine yapılan çalışmalarda ise kemik greftleri ve büyüme faktörü konsantrelerinin birlikte kullanımının, herhangi bir rejeneratif materyal kullanılmamasına kıyasla cerrahi başarı oranını artırabildiği gösterilmiştir (Sabeti vd., 2025). Bu bulgular, dentin greftleri üzerine doğrudan veri sınırlı olmakla birlikte, kemik grefti kullanımının periapikal kemik defektlerinin iyileşmesinde potansiyel olarak faydalı olabileceğini desteklemektedir.

SONUÇ

Otolog dentin greftleri, dentin dokusunun kemik ile benzer biyolojik ve kimyasal özellikleri sayesinde kemik rejenerasyonu açısından umut verici bir biyomateryal olarak değerlendirilmektedir. Mevcut literatür, dentin greftlerinin kemik oluşumunu destekleyebildiğini ve çeşitli klinik uygulamalarda başarılı sonuçlar sağlayabildiğini göstermektedir. Endodontik cerrahi bağlamında ise periapikal lezyonların cerrahi olarak uzaklaştırılmasından sonra oluşan kemik defektlerinin iyileşmesini desteklemek amacıyla dentin greftlerinin potansiyel bir seçenek olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, dentin greftlerinin endodontik cerrahideki etkinliğini doğrudan değerlendiren klinik çalışmaların sınırlı olması nedeniyle, bu alanda daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Albagle, A., Kohli, M. R., Kratchman, S. I., Lee, S.-M., & Karabucak, B. (2023). Periapical Healing Following Endodontic Microsurgery with Collagen-Based Bone-Filling Material: A Randomized Controlled Clinical Trial. *International Endodontic Journal*, *56*(12), 1446-1458. <https://doi.org/10.1111/iej.13973>
- Almeida, A. P. C. D., Gusmões, V. D. A., Foresto, W. G. D. P., & Castro, F. P. L. D. (2023). Outcomes of Clinical Studies of Periapical Procedures (parendodontic Surgery): A Systematic Review. *MedNEXT Journal of Medical and Health Sciences*, *4*(S3). <https://doi.org/10.54448/mdnt23S302>
- Arslanparçası, H. F., & Edebal, T. H. (2025). *Farklı Kemik Greftlerinin Mta Esaslı Retrograd Dolguların Yüzey Mikrosertliğine Etkilerinin in Vitro Değerlendirilmesi*. Harran Üniversitesi.
- Azim, A. A., Albanyan, H., Azim, K. A., & Piasecki, L. (2021). The Buffalo Study: Outcome and Associated Predictors in Endodontic Microsurgery- a Cohort Study. *International Endodontic Journal*, *54*(3), 301-318. <https://doi.org/10.1111/iej.13419>
- Bieszczad, D., Wichlinski, J., & Kaczmarzyk, T. (2023). Treatment-Related Factors Affecting the Success of Endodontic Microsurgery and the Influence of GTR on Radiographic Healing—A Cone-Beam Computed Tomography Study. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(19), 6382. <https://doi.org/10.3390/jcm12196382>
- Braga, Yf., Maferano, Ef., Lopes, Ts., Neto, Mr., Macas, Le., & Costa, Fw. (2026). Autogenous Dentin Grafts in Implant Dentistry: A Scoping Review of Clinical Applications and Processing Protocols. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, e251-e258. <https://doi.org/10.4317/medoral.27733>
- Chasoglou, V., Katakidis, A., Fardi, A., Kodonas, K., & Economides, N. (2026). A Scientometric, Visualization, and Content Analysis on Surgical Endodontics from Inception to 2023. *Odontology*, *114*(1), 217-227. <https://doi.org/10.1007/s10266-025-01114-4>
- Del Fabbro, M., Corbella, S., Sequeira-Byron, P., Tsesis, I., Rosen, E., Lolato, A., & Taschieri, S. (2016). Endodontic Procedures for Retreatment of Periapical Lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2016*(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005511.pub3>
- Dhamija, R., Tewari, S., & Gupta, A. (2024). Two- and Three-Dimensional Healing Assessment After Endodontic Microsurgery in Through-and-Through Periapical Lesions: 5-Year Follow-up from a Randomized Controlled Trial. *International Endodontic Journal*, *57*(9), 1180-1199. <https://doi.org/10.1111/iej.14084>
- Grawish, M. E., Grawish, L. M., Grawish, H. M., Grawish, M. M., Holiel, A. A., Sultan, N., & El-Negoly, S. A. (2022). Demineralized Dentin Matrix for Dental and Alveolar Bone Tissues Regeneration: An Innovative Scope Review. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, *19*(4), 687-701. <https://doi.org/10.1007/s13770-022-00438-4>

- Gual-Vaqués, P., Polis-Yanes, C., Estrugo-Devesa, A., Ayuso-Montero, R., Mari-Roig, A., & López-López, J. (2018). Autogenous teeth used for bone grafting: A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 23(1), e112-e119. <https://doi.org/10.4317/medoral.22197>
- Inchingolo, A. M., Patano, A., Di Pede, C., Inchingolo, A. D., Palmieri, G., De Ruvo, E., Campanelli, M., Buongiorno, S., Carpentiere, V., Piras, F., Settanni, V., Viapiano, F., Hazballa, D., Rapone, B., Mancini, A., Di Venere, D., Inchingolo, F., Fatone, M. C., Palermo, A., ... Malcangi, G. (2023). Autologous Tooth Graft: Innovative Biomaterial for Bone Regeneration. Tooth Transformer® and the Role of Microbiota in Regenerative Dentistry. A Systematic Review. *Journal of Functional Biomaterials*, 14(3), 132. <https://doi.org/10.3390/jfb14030132>
- Jesus, O. R. V. D., Santos, B. S. S., Arevalo, A. C. C., Monteiro, E. S., Silva, H. M. C. D., Braga, I. F. P., & Guerra, C. B. D. M. C. (2024). Surgical Efficacy of Bone Grafts and GTR on Endodontic Microsurgery: An Overview of Bone Regeneration Technology Applied in Magnification. *Research, Society and Development*, 13(3), e10013345212. <https://doi.org/10.33448/rsd-v13i3.45212>
- Lee, B., Choi, H., & Sohn, D.-S. (2024). Optimizing Bone Regeneration with Demineralized Dentin-Derived Graft Material: Impact of Demineralization Duration in a Rabbit Calvaria Model. *Journal of Functional Biomaterials*, 15(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/jfb15110331>
- Liebllich, S. E. (2020). Current Concepts of Periapical Surgery: 2020 Update. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, Dentoalveolar Surgery*, 32(4), 571-582. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2020.07.007>
- Liu, T. J., Zhou, J. N., & Guo, L. H. (2021). Impact of Different Regenerative Techniques and Materials on the Healing Outcome of Endodontic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Endodontic Journal*, 54(4), 536-555. <https://doi.org/10.1111/iej.13440>
- Mahardawi, B., Rochanavibhata, S., Jiaranuchart, S., Arunjaroenusuk, S., Mattheos, N., & Pimkhaokham, A. (2023). Autogenous Tooth Bone Graft Material Prepared Chairside and Its Clinical Applications: A Systematic Review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(1), 132-141. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2022.04.018>
- Minetti, E., Palermo, A., Malcangi, G., Inchingolo, A. D., Mancini, A., Dipalma, G., Inchingolo, F., Patano, A., & Inchingolo, A. M. (2023). Dentin, Dentin Graft, and Bone Graft: Microscopic and Spectroscopic Analysis. *Journal of Functional Biomaterials*, 14(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/jfb14050272>
- Montero-Miralles, P., Ibáñez-Barranco, R., Cabanillas-Balsera, D., Areal-Quecuty, V., Sánchez-Domínguez, B., Martín-González, J., Segura-Egea, J., & Jiménez-Sánchez, M. (2021). Biomaterials in Periapical Regeneration After Microsurgical Endodontics: A Narrative Review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, e935-e940. <https://doi.org/10.4317/jced.58651>
- Olchoway, A., Olchoway, C., Zawisłak, I., Matys, J., & Dobrzyński, M. (2024). Revolutionizing Bone Regeneration with Grinder-Based Dentin

- Biomaterial: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 9583. <https://doi.org/10.3390/ijms25179583>
- Park, M., Mah, Y.-J., Kim, D.-H., Kim, E.-S., & Park, E.-J. (2015). Demineralized Deciduous Tooth as a Source of Bone Graft Material: Its Biological and Physicochemical Characteristics. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 120(3), 307-314. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.05.021>
- Peceliunaite, G., Pliavga, V., & Juodzbalsys, G. (2023). The Use of Autogenous Teeth Tissues Grafts for Alveolar Bone Reconstruction: A Systematic Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 14(4). <https://doi.org/10.5037/jomr.2023.14402>
- Picone, A., Castro, F., Falcão, A., Medina, J. G., Minetti, E., Fernandes, J. C. H., & Fernandes, G. V. O. (2024). Autogenous Tooth Graft Biomaterial in Guided Bone Regeneration: A Comprehensive Review. *Surgeries*, 5(4), 929-947. <https://doi.org/10.3390/surgeries5040075>
- Ren, S., Wang, W., Cheng, M., Tang, W., Zhao, Y., & Miao, L. (2025). Guided Endodontics in the Application of Personalized Mini-Invasive Treatment in Clinical Cases: A Literature Review. *The Saudi Dental Journal*, 37(4-6), 20. <https://doi.org/10.1007/s44445-025-00011-4>
- Sabeti, M., Black, N., Ramazani, M., Zarenejaddivkolahei, N., & Moosazadeh, M. (2025). Optimizing Endodontic Surgery: A Systematic Review of Guided Tissue Regeneration, Grafting, and Platelet Concentrates vs. No Intervention. *Dentistry Journal*, 13(3), 91. <https://doi.org/10.3390/dj13030091>
- Sharma, D., Bhadouria, P., Chaurasia, P., Patel, S., Vaghela, D., & Patel, H. (2025). Assessing healing of periapical pathologies by platelet-rich fibrin: A clinical study. *Bioinformation*, 21(10), 3912-3916. <https://doi.org/10.6026/973206300213912>
- Strbac, G. D., Schnappauf, A., Giannis, K., Moritz, A., & Ulm, C. (2017). Guided Modern Endodontic Surgery: A Novel Approach for Guided Osteotomy and Root Resection. *Journal of Endodontics*, 43(3), 496-501. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.11.001>
- von Arx, T. (2011). Apical Surgery: A Review of Current Techniques and Outcome. *The Saudi Dental Journal*, 23(1), 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2010.10.004>



BÖLÜM 71

Periodontal Hastalıklar ve Obezite: Sistemik Etkileşimler, Moleküler Mekanizmalar ve Klinik Yaklaşımlar

Kerem Karslı¹ & Didem Özkal Eminoğlu²

1. Obezite ve Enflamasyon

Günümüzde kompleks bir metabolik düzensizlik ve sistemik bir patoloji olarak nitelendirilen obezite, küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. (James, 2004; Köse ve ark., 2012; Toy ve Dündar, 2020; World Health Organization [WHO], 2000). Geçtiğimiz yarım asırlık süreçte görülme sıklığı ivme kazanan bu tabloda, dünya yetişkin popülasyonunun yaklaşık %39'u fazla kilolu kategorisinde yer alırken, %13'lük kesim klinik olarak obezite tanısı almaktadır. (Esperouze ve ark., 2025; Flegal, Carroll, Kit ve Ogden, 2012; Kim ve ark., 2022; Ng ve ark., 2014). Bununla birlikte, dünya genelinde yüksek kilolu ya da obez nüfus özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde hızla artmaktadır (Esperouze ve ark., 2025; NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) güncel projeksiyonları; bu patolojinin yayılım hızının, ülkelerin ekonomik gelişmişlik düzeylerinden bağımsız olarak benzer bir ivme ile yükseldiğini ortaya koymaktadır (Toy ve Dündar, 2020; WHO, 2021). Klinik perspektifte obezite, yalnızca patolojik bir yağ birikimi değil, aynı zamanda sistemik homeostazi bozan aktif bir enflamatuar odak noktası olarak değerlendirilmektedir (Kopelman, 2000; Toy ve Dündar, 2020).

Yağ dokusunu oluşturan adipositler, yalnızca enerji rezervi sağlamakla kalmayıp; 'adipokin' olarak tanımlanan çeşitli hormon ve sitokinleri sekrete eden dinamik endokrin ünitelerdir. Bu moleküller inflamasyon, immün modülasyon ve enerji metabolizmasını düzenleyerek obezitenin sistemik etkilerine aracılık eder (Jagannathachary ve Kamaraj, 2010; Kershaw ve Flier, 2004; Toy ve Dündar, 2020; Trayhurn ve Wood, 2004). Obezitede adiposit sayısı ve hacmi artarken, özellikle visseral yağ dokusunda makrofaj infiltrasyonu ve pro-inflamatuar adipokin salınımı görülür (Hotamisligil, 2006; Iwashita ve ark., 2021; Nishimura ve ark., 2009). Örneğin, Deneysel obezite modellerinde; MCP-1, PAI-1, TNF- α ve IL-6 gibi makrofaj kökenli enflamatuar mediyatörlerin sekresyonunda artış izlenirken, koruyucu bir ajan olan adiponektin seviyelerinin tam tersi yönde

¹ DDS, Arş. Gör., Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Yakutiye, Erzurum, TÜRKİYE. Orcid: 0009-0000-0853-3635

² DDS, Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Yakutiye, Erzurum, TÜRKİYE. Orcid: 0000-0001-9406-3368

azaldığı saptanmıştır (Esperouz ve ark., 2025; Pradhan ve ark., 2001; Toy ve Dündar, 2020; Weisberg ve ark., 2003; Xu ve ark., 2003). Bu kronik düşük dereceli inflamasyon durumu, obezitenin kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci, tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarla ilişkisini açıklar (Hotamisligil, 2006; Iwashita ve ark., 2021; Nishimura ve ark., 2009).

Sistemik inflamasyonun kronikleşmesi, başta protein C-reaktif protein (CRP) olmak üzere birçok akut faz proteininin düzeyini yükseltir. Obezite, karaciğerden CRP üretimini uyararak serumda yüksek CRP seviyelerine yol açar (Gabay ve Kushner, 1999; Jagannathachary ve Kamaraj, 2010; Pepys ve Hirschfield, 2003; Toy ve Dündar, 2020). CRP düzeylerindeki artış, inflamatuvar sürecin bir göstergesi olup, obez bireylerde genel morbiditeyi artıran bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Chapple ve Matthews, 2007; Genco ve ark., 2005; Toy ve Dündar, 2020).

Makrofajlar ve T-lenfositler gibi immün hücreler, hem visseral yağ dokusunda birikerek hem de periodontal doku da dahil olmak üzere çeşitli dokularda inflamasyon oluşturarak iki sistem arasında çapraz bir etkileşim oluşturur. Obezitenin kronik inflamasyonu ve periodontal hastalığın lokal inflamasyonu arasında pozitif bir döngü mevcuttur (Chapple ve Matthews, 2007; Toy ve Dündar, 2020; WHO, 2000). Örneğin, obez bireylerin serbest yağ asitleri, lipopolisakkaritler (LPS) ve inflamatuvar sitokinler gibi moleküller periodontal mikroorganizma kaynaklı inflamasyonu şiddetlendirerek alveolar kemik yıkımını hızlandırırken (Brownlee, 2001; Pischon ve ark., 2007; Zhao ve ark., 2022), periodontal enfeksiyon da obezite ilişkili sistemik enflamasyonu artırır. Sonuç olarak, obezite ile periodontal doku yıkımı arasındaki çift yönlü bir ilişki söz konusudur (Chapple ve Matthews, 2007; Toy ve Dündar, 2020; WHO, 2000).

2. Adipokinler ve Periodontal Doku

2.1. Leptin

Leptin, başlıca beyinde açlık hissini azaltan ve enerji harcamasını artıran bir adipokin olup, obezite ile inflamasyon arasındaki bağlantıyı temsil eder (Rahman ve ark., 2023; Trayhurn ve Wood, 2004; Zhang ve ark., 1994). Normal şartlarda leptin obeziteye karşı lipostat gibi çalışır, ancak obez bireylerde leptin direnci gelişir ve bu mekanizma bozulur (Friedman ve Halaas, 1998; Trayhurn ve Wood, 2004). Leptinin kemik ve immün hücreler üzerindeki etkileri de belirgindir: Leptin kemikte osteoblast farklılaşmasını desteklerken obezitede serum leptin artar, fakat kemikte obezitede leptin duyarlılığı azalır (Ducy ve ark., 2000; Pischon ve ark., 2007; Thomas ve ark., 1999; Zhao ve ark., 2022).

Periodontal dokuda leptin regülasyonu incelendiğinde, dolaşımdaki yüksek leptin seviyelerinin sistemik inflamasyona katkıda bulunduğu, ancak lokal diş eti dokularında cep derinliği arttıkça leptin düzeylerinin azaldığı görülmüştür (Karthikeyan ve Pradeep, 2007; Toy ve Dündar, 2020; WHO, 2000). Obez

periodontitisli bireylerde serum leptin seviyeleri artarken lokal doku savunmasının zayıfladığı düşünülmektedir (Rahman ve ark., 2023; Toy ve Dündar, 2020; WHO, 2000; Zhang ve ark., 1994).

2.2. Adiponektin

Diğer birçok adipokinin aksine anti-enflamatuar karakter sergileyen adiponektin seviyeleri, obezite varlığında patolojik bir azalma göstermektedir (Pischon ve ark., 2007; Scherer ve ark., 1995; Zhao ve ark., 2022). Bu düşüş, periodontal dokuları bakteriyel saldırılara karşı savunmasız bırakır. Örneğin, obez bireylerde insülin direnci ve tip 2 diyabet varlığında adiponektin azalır (Friedman ve Halaas, 1998; Toy ve Dündar, 2020; WHO, 2000), bu da periodontal dokularda bakterilere karşı korunmayı azaltır (Pischon ve ark., 2007; Toy ve Dündar, 2020; WHO, 2000; Yamauchi ve ark., 2001; Zhao ve ark., 2022).

2.3. Rezistin ve Visfatin

Adipoz doku makrofajlarından sekrete edilen rezistin ve visfatin, başta IL-1 β , TNF- α ve IL-6 olmak üzere çeşitli pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini stimüle ederek mevcut enflamatuar yükün derinleşmesine neden olur (Friedman ve Halaas, 1998; Toy ve Dündar, 2020; WHO, 2000). Bu moleküler etkileşim, periodontitis gibi lokalize yıkım süreçlerinin şiddetlenmesini de doğrudan provoke etmektedir (Fukuhara ve ark., 2005; Stepan ve ark., 2001; Toy ve Dündar, 2020; WHO, 2000).

2.4. Moleküler ve Mikrobiyal Değişiklikler

Obezite, hücrel sinyal yollarını da etkileyerek periodontal dokuda gen ekspresyonunu değiştirir. Örneğin, Toll-like reseptör (TLR) yollarında inflamasyon artar ve belirli mikroRNA'ların regülasyonu bozulur (Rahman ve ark., 2023; Takanabe ve ark., 2008; Toy ve Dündar, 2020; WHO, 2000). TLR-4 ve mikroRNA'lar aracılığıyla obezite, periodontal dokularda enfeksiyona yatkınlık yaratan genleri aktive eder (Foley ve ark., 2010; Toy ve Dündar, 2020; WHO, 2000). Ayrıca obeziteyle değişen bağırsak mikrobiyomu, lipopolisakkaritlerin (LPS) kan dolaşımına geçmesine neden olarak sistemik inflamasyonu artırır (Cani ve ark., 2007; Iwashita ve ark., 2021; Toy ve Dündar, 2020; WHO, 2000). Bu endotoksin yükü periodontal inflamasyonu daha da şiddetlendirir (Cani ve ark., 2007; Iwashita ve ark., 2021; Toy ve Dündar, 2020; WHO, 2000).

3. Klinik Bulgular

Periodontal hastalık ve obezite arasındaki ilişkiyi ilk kez gösteren çalışmalar 1977 yılında hayvan deneyleriyle başlamış, 1998'de Saito ve arkadaşlarının insan çalışmalarıyla kanıtlanmıştır (Jagannathachary ve Kamaraj, 2010; Saito ve ark., 1998). Güncel meta-analizler, obezitenin periodontal hastalık için yaş, cinsiyet, sigara gibi klasik risk faktörlerinden bağımsız güçlü bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (Chaffee ve Weston, 2010; Esperouz ve ark., 2025; Kim ve ark., 2022; Moura-Grec ve ark., 2014).

İstatistiksel Risk ve Yaygınlık: Geniş çaplı (n=41.110) bir meta-analiz çalışmasının sonuçları, vücut kitle indeksi 30 kg/m² ve üzerinde olan grupta periodontal hastalık insidansının, normo-fizyolojik ağırlıktaki bireylere göre %31 oranında daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Esperouz ve ark., 2025). Başka bir meta-analiz ise obezite ile periodontitis arasında doz-cevap ilişkisinin varlığını doğrulamıştır (Kim ve ark., 2022).

Yaş ve Cinsiyet Faktörü: Obezite ile ilişkili periodontal yıkımın en çarpıcı şekilde gözlemlendiği demografik grup, 18-34 yaş aralığındaki genç yetişkin popülasyondur (Kim ve ark., 2022). Diğer komorbiditelerin ve risk faktörlerinin bu yaş grubunda daha az görülmesi, obezitenin tek başına ne kadar agresif bir etkiye sahip olduğunu kanıtlar niteliktedir. 35-54 yaş arasında risk artarken, 55 yaş üstünde de obezitenin etkisi devam etmektedir (Kim ve ark., 2022). Ayrıca, genç obez kadınlarda hormonal değişimlere bağlı sitokin artışı nedeniyle periodontal lezyon riski erkeklere göre %80 daha fazladır (Esperouz ve ark., 2025; Kim ve ark., 2022).

Klinik Parametreler ve Bölgesel Farklar: Klinik değerlendirmelerde obez bireylerin; sondalama cep derinliği (PPD), klinik ataşman kaybı (CAL) ve genel periodontal indeks değerleri bakımından obez olmaya bireylerden daha kötü skorlara sahip olduğu bildirilmiştir (Esperouz ve ark., 2025; Paranhos ve ark., 2023). Epidemiyolojik veriler bu ilişkinin coğrafi ve kültürel faktörlerden de etkilendiğini göstermekte olup; obezite ile ilişkili periodontal risk prevalansının Avrupa ülkelerinde en yüksek seviyede olduğu, bu bölgeyi ise Doğu Asya ülkelerinin (Japonya ve Kore) izlediği saptanmıştır (Kim ve ark., 2022).

4. Vücut Kompozisyonu ve Periodontal Sağlık

Obezitenin yalnızca vücut ağırlığıyla değil, yağ dağılımı ve kompozisyonuyla da ilgisi vardır. VKİ genel taramada yaygın kullanılsa da bel çevresi (WC) ve bel-kalça oranı (WHR) obezitede visseral yağlanmayı daha iyi gösterir (James, 2004; Köse ve ark., 2012). Yaşlı bireylerde kas kütlesi azalırken yağ kütlesi artar ve VKİ tek başına obezite riskini yeterince yansıtmayabilir (Jagannathachary ve Kamaraj, 2010; Köse ve ark., 2012). Bu nedenle WC ve WHR gibi parametreler periodontal risk değerlendirmesinde önemlidir (Esperouz ve ark., 2025; Jagannathachary ve Kamaraj, 2010).

Visseral Yağlanma: Karın bölgesindeki visseral yağ doku, subkutan yağ dokusuna göre çok daha aktiftir. Visseral yağlanma, pro-enflamatuar sitokin üretimini artırır ve periodontal klinik parametrelerle güçlü korelasyon gösterir (Iwashita ve ark., 2021; Jagannathachary ve Kamaraj, 2010).

İnsülin Direnci ve Glikasyon Ürünleri: Obezitede artan adipoz doku TNF- α ve serbest yağ asitleri yoluyla insülin sinyal yollarını inhibe eder, bu da insülin direncini ve diyabet riskini artırır (Kopelman, 2000; Toy ve Dündar, 2020). Obeziteyle ilişkili metabolik düzensizlikler, periodontal dokularda ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) patolojik birikimine zemin hazırlar (Jagannathachary ve Kamaraj, 2010; Toy ve Dündar, 2020). Dokulardaki bu AGE yoğunluğu, periodontal mikrosirkülasyon ağını infiltre ederek bozulmasına neden olurken, eş

zamanlı olarak alveolar kemik yıkımı süreçlerini de stimüle etmektedir (Brownlee, 2001; Pischon ve ark., 2007; Zhao ve ark., 2022).

Obez bireylerde gingival dokuda ayrıca ghrelin gibi hormonlarda da değişim görülmüştür (Genco ve ark., 2010; Rahman ve ark., 2023; Toy ve Dündar, 2020). Özetle, obezite birçok moleküler mekanizma üzerinden periodontal yıkımı destekler.

5. Tedaviye Etkileri ve Klinik Yönetim

Obezite, periodontal tedavinin başarısını olumsuz etkileyen önemli bir modifiye edici faktördür (Gerber ve ark., 2011; Paranhos ve ark., 2023). Obezitenin periodontal tedavi üzerindeki kısıtlayıcı etkileri diş hekimleri ve tıp uzmanları tarafından bilinmeli ve yönetimde göz önünde bulundurulmalıdır (Gerber ve ark., 2011; Paranhos ve ark., 2023).

Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi (SRP): SRP sonrası hem obez hem de normal kilolu bireylerde klinik parametrelerde iyileşme görülür, yani obezite tedavi etkinliğini tamamen ortadan kaldırmaz (Gerber ve ark., 2011; Paranhos ve ark., 2023). Ancak, obez bireylerde derin ceplerde (PPD > 5 mm) iyileşme tepkisi görece daha zayıftır (Gerber ve ark., 2011; Pischon ve ark., 2007). Obezite tablosu, periodontal dokulardaki rejenerasyon hızını negatif yönde etkileyebileceği gibi, hastalığın rekürrens ihtimalini de kuvvetlendirebilir (Paranhos ve ark., 2023; Pischon ve ark., 2007).

Sistemik Etkiler: Başarılı periodontal tedavi, obez bireylerde sistemik TNF- α ve HbA1c gibi inflamasyon belirteçlerinde düşüş sağlar (Jagannathachary ve Kamaraj, 2010; Toy ve Dündar, 2020). Bu bulgu, periodontal enfeksiyonun giderilmesinin obezitenin inflamatuvar yükünü hafiflettiğine işaret etmektedir (Iwashita ve ark., 2021).

Klinik Öneriler: Obez bireylerde diş koltuğu pozisyonu düzenlenmeli (yarı-oturur pozisyon tercih edilmeli) ve yara iyileşmesini geciktiren obezitenin etkisi göz önünde bulundurulmalıdır (Jagannathachary ve Kamaraj, 2010; Köse ve ark., 2012; Pischon ve ark., 2007). Ayrıca, VKİ ve bel çevresi gibi antropometrik ölçümler klinik risk değerlendirmesine dahil edilmelidir (Esperouz ve ark., 2025; Köse ve ark., 2012). Obez hastanın kilo kontrolü için multidisipliner destek alması periodontal tedavi başarısını artırır (Köse ve ark., 2012; Toy ve Dündar, 2020).

Sonuç: Obezite, periodontal hastalıkların başlatıcısı ve şiddetlendiricisi olan majör bir durumdur. Diş hekimlerinin obeziteyi multidisipliner bir bakışla ele alması, periodontal tedavi başarısı için kaçınılmazdır.

KAYNAKÇA

- World Health Organization. (2000). Obesity: Preventing and managing the global epidemic (Technical Report Series, No. 894). Geneva, Switzerland: Author.
- James, P. T. (2004). Obesity: The worldwide epidemic. *Clinics in Dermatology*, 22(4), 276-280.
- Toy, V. E., & Dündar, S. (2020). Obezite-periodontal hastalık ilişkisi ve rol oynayan olası mekanizmalar. *7tepeklilik*, 16(3), 254-260.
- Köse, O., Çanakçı, V., Arabacı, T., & Sağlam, E. (2012). Obezite ve periodontitis. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi (MÜSBED)*, 2(2), 89-100.
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., ... & Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013. *The Lancet*, 384(9945), 766-781.
- Flegal, K. M., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Ogden, C. L. (2012). Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*, 307(5), 491-497.
- Esperouz, F., Ciavarella, D., Di Gioia, C., Serviddio, G., Lorusso, M., & Lo Russo, L. (2025). Is obesity a risk factor for periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 26(1), e13812.
- Kim, C. M., Lee, S., Hwang, W., Son, E., Kim, T. W., Kim, K., ... & Kim, Y. H. (2022). Obesity and periodontitis: A systematic review and updated meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 999455.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016. *The Lancet*, 390(10113), 2627-2642.
- World Health Organization. (2021, June 9). Obesity and overweight. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Kopelman, P. G. (2000). Obesity as a medical problem. *Nature*, 404(6778), 635-643.
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2548-2556.
- Trayhurn, P., & Wood, I. S. (2004). Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, 92(3), 347-355.
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867.

- Iwashita, M., Hayashi, M., Nishimura, Y., & Yamashita, A. (2021). The link between periodontal inflammation and obesity. *Current Oral Health Reports*, 8, 76-83.
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1796-1808.
- Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C. J., ... & Chen, H. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1821-1830.
- Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E., & Ridker, P. M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286(3), 327-334.
- Nishimura, S., Manabe, I., Nagasaki, M., Eto, K., Yamauchi, T., Ohsugi, M., ... & Nagai, R. (2009). CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature Medicine*, 15(8), 914-920.
- Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: A critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805-1812.
- Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*, 340(6), 448-454.
- Chapple, I. L., & Matthews, J. B. (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal diseases and systemic health. *Periodontology 2000*, 43(1), 160-232.
- Pischon, N., Heng, N., Bernimoulin, J. P., Kleber, B. M., Willich, S. N., & Pischon, T. (2007). Obesity, inflammation, and periodontal disease. *Journal of Dental Research*, 86(5), 400-409.
- Zhao, P., Xu, A., & Leung, W. K. (2022). Obesity, bone loss, and periodontitis: The interlink. *Biomolecules*, 12(6), 865.
- Genco, R. J., Grossi, S. G., Ho, A., Nishimura, F., & Murayama, Y. (2005). Relationship of obesity, visceral fat, and insulin resistance to periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 76(11), 1818-1825.
- Jagannathachary, S., & Kamaraj, D. (2010). Obesity and periodontal disease. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 14(2), 96-100.
- Di Spirito, F., Sbordone, L., Pilone, V., & D'Ambrosio, F. (2019). Obesity and periodontal disease: A narrative review on current evidence and putative molecular links. *The Open Dentistry Journal*, 13, 526-536.

- Wozniak, S. E., Gee, L. L., Wachtel, M. S., & Frezza, E. E. (2009). Adipose-derived hormones, inflammatory mediators, and osteogenesis. *Current Opinion in Rheumatology*, 21(4), 448-456.
- Rahman, B., Al-Marzooq, F., Saad, H., Benzina, D., & Al Kawas, S. (2023). Dysbiosis of the subgingival microbiome and relation to periodontal disease in association with obesity and overweight. *Nutrients*, 15(4), 826.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425-432.
- Friedman, J. M., & Halaas, J. L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704), 763-770.
- Ducy, P., Amling, M., Takeda, S., Priemel, M., Schilling, A. F., Beil, F. T., ... & Karsenty, G. (2000). Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass. *Cell*, 100(2), 197-207.
- Thomas, T., Gori, F., Khosla, S., Jensen, M. D., Burguera, B., & Riggs, B. L. (1999). Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*, 140(4), 1630-1638.
- Karthikeyan, B. V., & Pradeep, A. R. (2007). Gingival crevicular fluid leptin levels in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*, 78(11), 2143-2148.
- Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., & Lodish, H. F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 270(45), 26746-26749.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., ... & Kadowaki, T. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine*, 7(8), 941-946.
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., ... & Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307-312.
- Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., ... & Shimomura, I. (2005). Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 307(5708), 426-430.
- Takanabe, R., Ono, K., Abe, Y., Iwanaga, Y., Kita, T., Tanaka, M., & Hasegawa, K. (2008). Up-regulation of microRNA-143 in adipose tissue of obese mice and its role in adipocyte differentiation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 375(3), 328-332.

- Foley, N. H., O'Neill, L. A., & Bray, I. M. (2010). MicroRNA-107 regulates metabolic genes and is downregulated in Alzheimer's disease. *Cell Cycle*, 9(23), 4606-4608.
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., ... & Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761-1772.
- Saito, T., Shimazaki, Y., Sakamoto, S., Koga, T., & Yamashita, Y. (1998). Relationship between upper body obesity and periodontitis. *Journal of Dental Research*, 77(11), 1892-1896.
- Chaffee, B. W., & Weston, S. J. (2010). Association between chronic periodontal disease and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 81(12), 1708-1724.
- Moura-Grec, P. G., Marsicano, J. A., Carvalho, C. A. P., & Sales-Peres, S. H. C. (2014). Obesity and periodontitis: Systematic review and meta-analysis. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(6), 1763-1772.
- Paranhos, K., Oliveira, S., Bonato, R., Niknami, N., Vinayak, S., & Loomer, P. (2023). The impact of obesity on the outcome of periodontal disease treatment: Systematic review and meta-analysis. *Dental Research Journal*, 20, 108.
- Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813-820.
- Genco, R. J., Grossi, S. G., Ho, A., Nishimura, F., & Murayama, Y. (2010). Relationship of visceral fat and insulin resistance to periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 81(6), 826-833.
- Gerber, T., Lang, N. P., Heitz-Mayfield, L. J., Cullinan, M. P., & Seymour, G. J. (2011). The impact of obesity on the outcome of non-surgical periodontal therapy: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(2), 125-131.
- Papageorgiou, S. N., Hagner, M., Nogueira, A. V., Jäger, A., & Deschner, J. (2015). Inflammatory mediators in the gingival crevicular fluid of patients with periodontitis and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(3), 247-259.



BÖLÜM 72

D Vitamini Eksikliği ve Depresyon Arasındaki İlişki

Hakan Şen¹

1. Giriş

21. yüzyılda, gelişmiş bir sağlık teknolojisi ve beslenme sanayisine rağmen D vitamini yetersizliği dünya çapında hızla yayılmaktadır. Yakın zamana kadar bilinenin aksine D vitamini yetersizliği sadece kemik hastalıklarına değil, romatizmal hastalıklar, kanser, enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, nörolojik hastalıklar, kalp hastalıkları gibi çok sayıda sistemik hastalığa yol açabilmektedir (Acarkan, 2015). Bu vitaminin vücudumuzda bu kadar geniş bir alanı etkiliyor olması, eksikliğinde depresyon hastalığını da tetikleme ihtimalini akla getirmektedir.

Depresyon, dünya genelinde yaygın olan ve bireylerin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen bir ruh sağlığı bozukluğudur. Son yıllarda yapılan araştırmalar depresyonun sadece psikolojik değil, aynı zamanda biyolojik ve çevresel faktörlerden de etkilendiğini ortaya koymuştur. Bu faktörlerden birisi de D vitamindir. D vitamini eksikliğinin, depresyonun hem başlangıcında hem de şiddetinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple çalışmamızda D vitamini ve depresyon arasındaki ilişkiyi çeşitli açılardan inceleyeceğiz.

2. D Vitamini: Tanım ve Önemi

20. yüzyılın başlarında D vitamini sadece bir vitamin olarak kabul edilirken, günümüzde ise aynı zamanda bir prohormon olarak kabul edilmektedir. D vitamininin insan vücudunda güneş ışığı yoluyla sentezleniyor olması onu diğer vitaminlerden ayıran en önemli özelliğidir. (Ross, Taylor, Yaktine, & Heather, 2011). Yani bir diğer ifade ile bu vitamin günlük hayatımızda besinlerle veya takviye preparatlarıyla vücuda alınır ancak güneş ışığındaki ultraviyole ışınları vasıtasıyla işlevsel forma dönüşmektedir. Hatta bu hususta (Göring, 2018), “*Güneş ışığı spektrumunun mor ötesi-ultraviyole (UV) kısmı olmasaydı dünyada hiç D vitamini bulunmayacaktı.*” şeklinde bir ifade kullanmıştır.

D vitamini, yağda çözünen ve vücutta bir dizi biyolojik işlevi olan bir vitamindir ve günümüzde bilinen beş formu vardır bunlar: D₁ (lumisterollü ergokalsiferol), D₂ (ergosterollü ergokalsiferol), D₃ (kolekalsiferol), D₄ (22 dihidrokalsiferol) ve D₅ (sitokalsiferol). Bunların arasında bu vitaminin iki ana

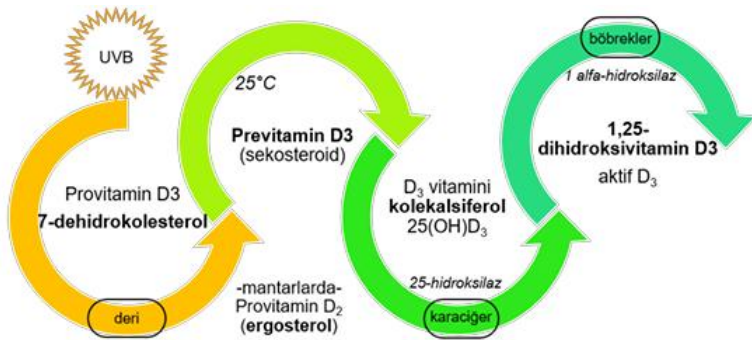
¹ Öğr. Gör., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Kazım Karabekir MYO
ORCID: 0000-0002-7207-6704

formu olan D₂ ve D₃ vitaminleri 1930' lu yıllarda keşfedilmiştir (<https://www.naturalremedies.org/vitamin-d4/>).

2.1. D Vitamininin Biyosentezi ve Biyolojik İşlevleri

D vitamini, bilhassa Fosfor ve Kalsiyum metabolizmasını düzenleyerek kemik sağlığını korumada oldukça kritik bir rol üstlenir. Bunun yanı sıra, bağışıklık sisteminin sağlıklı olarak işlemesi açısından da etkili olduğu bilinen bir vitamindir. Çünkü bağışıklık hücreleri, D vitamini reseptörlerine sahiptir ve bu reseptörler, bağışıklık yanıtlarını modüle eder (Parker, Brotchie, & Graham, 2017).

İnsan bedeni yeteri miktarda güneş ışığına maruz kaldığında vücudumuzda bulunan diğer vitaminlerden farklı olarak oldukça iyi miktarda D vitamini üretme kabiliyetine sahiptir. Bu özellik D vitamininin aslında sadece bir vitamin olmadığını göstermektedir. Yukarıda da sözünü ettiğimiz gibi bugün artık çok iyi biliyoruz ki D vitamini, 1,25-dihidroksivitamin D₃ steroid hormonuna veya kalsiterole (D vitamininin aktif formu) metabolize olarak adeta bir hormon gibi davranmakta ve insan vücudunda geniş çaplı bir etki alanına sahip olmaktadır (Gürbüz, Yetiş, & Yakupoğulları, 2015). Bu D vitamini hormonu, biyolojik tepkilerden sorumlu hedef genlerin transkripsiyonlarını değiştiren hücrel D vitamini reseptörünü aktif hale getirmektedir. Diğer bir deyişle D₃ vitamini, hücre zarındaki hormon reseptörleri ile çalışan bir hücrel transkripsiyon düzenleyicisidir. Güneş ışığındaki ultraviyole B ışınlarının epidermisdeki bir kolesterol metabolitine etki etmesiyle öncelikle previtamin D olarak üretilen D vitamini, devamında önce karaciğerde ve ardından böbreklerdeki hidroksilasyon, bu vitaminin en aktif formunu (1,25-dihidroksivitaminD₃) oluşturur (Mackay-Sim, Feron, Darryl, Burne, & McGrath, 2004).



Şekil 1. D vitamini biyosentezi (Çobanoğlu Özyiğitoğlu, 2020)

2.2. D Vitamini Eksikliği

Ciltte vitamin üretimi; kişinin ten rengi, güneşe maruz kaldığı saatler, güneş koruyucusu kullanımı, mevsim, enlem, boylam ve hatta hava kirliliğine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Güneş ışınları dünyaya ulaşırken “Zenith açısı” olarak bilinen bir açıyla ulaşmaktadır. Bu ise D vitamini sentezinde etkili olan bir faktördür. Sabahın ilk saatlerinde, öğleden sonra ilerleyen saatlerde ve kış mevsiminde Zenith açısındaki artış, UVB ışınlarının ozon tabakasında daha uzun bir yol kat etmesine ve daha yeryüzüne ulaşmadan ciddi seviyede emilmesine yol açar. Bu sebeple ekvatorial kuşak boyunca, yaz mevsiminde veya dünyanın kutup bölgelerine yaklaşan günün büyük kısmında güneş gören bölgelerinde, D₃ vitamini sentezi özellikle saat 10:00 ile 15:00 saatleri arasında daha fazla olmaktadır. Eğer bir bölgede hava kirliliği yoğunsa buralara da UVB ışınları tam olarak ulaşamaz. Ayrıca faktör derecesi 15 ve üzeri olan güneş koruyucu kremler ile cam veya tül arkasından güneşe maruziyet de D vitamini sentezini engeller.

Ülkemizde ise Mayıs ve Kasım ayları arasında ve 10:00-15:00 saatleri arasındaki Zenith açısı D vitamin sentezi için uygundur. Bu aylarda tüm vücudun Minimal Eritem Dozu (MED) yani ciltte hafif pembelik oluşturacak kadar güneşe maruz kalması (~1MED) ciltte yaklaşık 20000 IU, sadece el, kol ve bacakların güneşe maruz kalması (~0,5MED) ise yaklaşık 3000 IU vitamin D dozuna eşdeğer vitamin D₃ sentezlenmesini sağlar. Haftada birkaç kez bacaklar ve kolların MED oluşturacak sürenin %25-%50’si kadar süreyle güneşe maruz kalması deride vücudun ihtiyacı olan D vitamini sentezini sağlayacaktır. Tahmin edilenin aksine tüm vücutta en sık güneşe maruz kalan kısım olan yüz bölgesinde D vitamini sentezi oldukça azdır. Ayrıca ten rengi açık olan bir bireyde MED’e 15 dakikada ulaşılırken, koyu ten rengine sahip bir bireyde bu süre üç hatta dört katına çıkabilir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018) (Öncül Börekçi, 2019).

Yeterli miktarda doğru güneş ışığına maruz kalınmaması veya vücutta yeterince sentezlenememesi ise D vitamini eksikliğine yol açarak osteoporoz, kemik ağrısı ve kas zayıflığı gibi çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar bu vitaminin eksikliğinin diyabet, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve bazı kanser türleri gibi ciddi kronik hastalıklarla da bağlantılı olabileceğini göstermiştir (Speddings, 2014).

Türkiye’de yılın büyük bir bölümünde güneşin hissedildiği bölgelerde bile D vitamini eksikliği görülebilmektedir. Ege bölgesinde yaşları 1-17 arasında değişen 2909 çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada, çalışmaya dâhil edilen çocukların %61’inde D vitamini seviyelerinin yetersiz olduğu görülmüştür. Yaş

grupları daha detaylı incelendiğinde ise yetersizliğin en fazla 13-17 yaş arasında olduğu dikkati çekmektedir. Özellikle iskelet gelişiminin en aktif ve en hızlı olduğu dönemde D vitamini eksikliğinin görülmesi çocukların erişkin bir birey oldukları zaman karşılaşılabilecekleri hastalıklara da zemin hazırlar (Doğan, Çolak Aydoğdu, Güden, & Üstüner, 2015).

Yetişkinlerde de durum çok farklı değildir. Sağlık bakanlığının yayınladığı son verilere göre ülkemizde her 3 kişiden 2 sinde D vitamini eksikliği söz konusudur.

3. Depresyonun Tanım ve Epidemiyolojisi

Depresyon özellikle çökmüş bir ruh hali ile kişinin duygu düşünce ve davranışlarını doğrudan etkileyen, uzunca bir süre yaşam kalitesini ciddi seviyede düşüren psikolojik bir problemdir. Her insan hayatı boyunca ruhsal değişimler ve dalgalanmalar kesinlikle yaşamaktadır. Bu ruhsal dalgalanmalar, mutluluklar ve üzüntüler hayatın akışı içerisinde son derece doğaldır. Ancak depresyon, normal olan bu üzüntülü dönemlerden farklı olarak çok daha yoğun ve uzun devam eden bir süreçtir. Bu yüzden depresyon bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Aşağıdaki dokuz belirtiden en az beş tanesine sahip olmak ve bu belirtilerin en az iki hafta boyunca görülmüş olması depresyon için önemli bir gösterge olarak kabul edilir.

1. Ağlamaklı ve boşlukta hissetme halinin sürekli olması
2. Gün içerisinde yapılan etkinliklere ilgi duyulmaması,
3. Şiddetli kilo kaybı ya da kilo alımı,
4. Aşırı uyku hali veya uykusuzluk
5. Çeşitli davranış bozuklukları,
6. Şahsın kendisini sürekli yorgun ve bitkin hissetmesi,
7. Değersiz hissetme, aşırıya kaçan suçluluk duyguları,
8. Odaklanma problemleri ya da kararsızlık,
9. Tekrarlayan intihar düşünceleri (American Psychiatric Association, 2013).

3.1. Depresyonun Nedenleri

Öncelikle şunu belirtmek gerekir ki depresyonun nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik, biyokimyasal, çevresel ve psikolojik faktörlerin birleşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Stresli yaşam olayları, genetik yatkınlıklar, bağışıklık sistemi süreçleri, hormonal değişiklikler ve nörotransmitter dengesizlikleri depresyon riskini artıran faktörler arasında yer

alır (Berk, et al., 2013). Bu alanların her birinde, vücuttaki biyolojik mekanizmalar ile depresyon riskini artıran çevresel ve kişisel faktörler arasındaki etkileşimler üzerine yapılan çalışmalarda ilerlemeler kaydedilmiştir. Depresyonun karmaşıklığı göz önüne alındığında, şimdiye kadar yapılan araştırmaların depresyonun ortaya çıkışı ve seyriyle ilgili tek bir biyolojik süreç üzerinde birleşmemesi şartıcı değildir. Bununla birlikte, kanıtlar özellikle beyin, merkezi sinir sistemi ve periferdeki işlevlerin önemli rol oynadığını desteklemektedir (England & Sim, 2009).

3.2. Depresyonun Prevalansı

Dünyada yaklaşık 280 milyon birey depresyon hastasıdır. Kadınlarda %6, erkeklerde ise %4 civarında görülmektedir. Dolayısıyla kadınlarda depresyonun görülme sıklığı erkeklere göre %50 daha fazladır. Ayrıca geçtiğimiz yıllarda yaşanan pandemi nedeniyle anksiyete ve depresyon oranında da ciddi bir yükseliş söz konusudur (Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Enstitüsü. Küresel Sağlık Veri Değişimi (GHDx), 2023).

4. D Vitamini ve Beyin Sağlığı İlişkisi

Son yıllarda yapılan araştırmalar, D vitamininin beyin fonksiyonları üzerinde de önemli etkileri olabileceğini ortaya koymuştur.

D vitamini, nöroprotektif özelliklere sahip olup, beyin nöronlarının sağlığını korumasında etkilidir ve yanı sıra sinir sisteminin işlevlerini de destekler. Beyinde bulunan D vitamini reseptörleri, nöronal büyüme, diferansiyasyon (hücrel farklılaşma), ve sinaptik plastisite gibi süreçlerde rol oynar (Ju, Lee, & Jeong, 2013).

Miller BJ ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada, D vitamini eksikliğinin beyin üzerindeki etkisi araştırılmış, yaşlı yetişkinlerde plazma A β 'yı artıran ve beyin A β 'sının azaldığını gösteren bir insan çalışması yürütülmüştür (J Miller, Whisner, & Johnston, 2016). Yine Mart 2016'da Annweiler C ve arkadaşları, D vitamininin kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde, β -amiloid birikiminde, antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklerinde nörosteroid etkilerini gösteren bir çalışma yürütmüştür. Ayrıca, Alzheimer hastalığı ve bilişsel işlevle ilişkili nörodejeneratif süreçlere karşı D vitamininin nöroprotektif etkisini de tartışmaktadır (Annweiler, 2016). Başka bir çalışma ise vitamin D eksikliği yaşayan yetişkin ve 65 yaş ve üzerindeki hastaların yaygın olarak bilişsel bozukluk ve demans belirtileri gösterdiğini ortaya koymaktadır (Annweiler, et al., 2015).

5. D Vitamini Eksikliği ve Depresyon İlişkisi

Birçok çalışma, D vitamini eksikliği ile depresyon arasındaki olası bağlantıyı araştırmıştır. Çoğu zaman depresyonun ortaya çıkması tek bir faktöre bağlı olmamakla birlikte, Depresyon hastalarında genellikle D vitamini değerlerinin düşük olduğu görülmektedir.

5.1. Gözlemsel Çalışmalar

Gözlemsel çalışmalar, depresyon ihtimalinin arması ile D vitamini düşüklüğünün birbiriyle bağlantılı olduğunu göstermektedir. Örneğin, yüksek enlemlerde yaşayan ve güneş ışığına daha az maruz kalan bireylerde, D vitamini eksikliği ve depresyon oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Ganji, Milone, Cody, McCarty, & Wang, 2010).

Yapılan hayvan deneylerinde de özellikle beyindeki öğrenme ve hafızayla alakalı bölüm olan hipokampusta birçok davranışsal ve anatomik değişiklikler olduğu görülmüştür (Anjum, Jaffery, Fayyaz, Samoo, & Anjum, 2018).

5.2. Müdahale Çalışmaları

Müdahale çalışmalarında, D vitamini takviyesinin depresyon belirtilerini azaltmada etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Bazı çalışmalar D vitamini takviyesinin depresyon semptomlarını önemli ölçüde hafiflettiğini gösterirken, bazıları ise belirgin bir fayda sağlamadığını belirtmiştir. Bu çelişkili sonuçlar, çalışmalardaki metodolojik farklılıklardan kaynaklanabilir (Speddings, 2014).

Örneğin kemirgenlerde doğum öncesi D vitamini eksikliğinin, doğrudan veya dolaylı olarak hipokampusu ilgilendiren bilişsel ve davranışsal işlevler üzerindeki etkilerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bir hayvan deneyinde, çiftleşmeden 6 hafta öncesinden doğum anına kadar D vitamini eksikliği olan bir diyetle beslenen dişi sıçanların yavruları, doğumda D vitamini takviyesi yapıldıktan sonra çeşitli zaman noktalarında davranışsal değişiklikler açısından değerlendirilmiştir. D vitamini eksikliği olan sıçanlarda bir takım uyarılara karşı önemli bozulmalar bildirilmiştir (Becker, Eyles, McGrath, & Grecksch, 2005).

6. Potansiyel Mekanizmalar

D vitamini ve depresyon arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek birkaç biyolojik mekanizma önerilmiştir. Bu mekanizmalar bizi doğrudan bir sonuca ulaştırmasa da, dolaylı olarak D vitamini ve depresyon bağlantısını izah etmede yardımcı olabilir.

6.1. Nörotransmitter Düzenlemesi

D vitamini, mutluluk hormonu olarak bilinen Serotonin ve özellikle motivasyondan sorumlu Dopamin gibi nörotransmitterlerin sentez ve salınımını düzenleyebilir. Bu nörotransmitterler, insanın ruh hali ve duygusal düzenleme üzerinde önemli etkilere sahiptir (Parker, Brotchie, & Graham, 2017). 2015 yılında yapılan bir çalışma, depresyon sırasında hipokampustaki serotonin seviyelerinin düşük olduğunu göstermektedir (Kempermann, Song, & H Gage, 2015).

6.2. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Bezler (HPA) Eksen

İnsan vücudunda karmaşık bir nöroendokrin sistem olan HPA eksen, stres tepkisinin düzenlenmesinde rol alır. Bu sistem, beynin olaylar karşısında vereceği tepkiyi de düzenleyen bir mekanizmadır.

Stres durumunda HPA eksen aktive olur ve vücutta kortizol salınımı gerçekleşir. Neticede kalp atışı hızlanır, tansiyon ve kan glikoz seviyesi yükselir. Bu duruma kısaca “savaş ya da kaç” tepkisi denir (Himmetoğlu, 2023).

D vitamini, HPA ekseninin düzenlenmesinde rol oynayabilir. HPA eksen, stres yanıtının ana düzenleyici olduğu için bu eksen de meydana gelebilecek bozukluklar depresyonun gelişiminde de etkili olabilir (Berk, et al., 2013).

6.3. Genetik Faktörler

D vitamininin genetik polimorfizmleri de depresyon riskini etkileyebilir. Bazı genetik varyantlar, bireylerin D vitamini metabolizmasını ve dolayısıyla beyin üzerindeki etkilerini değiştirebilir (Anglin, Samaan, Walker, & McDonald, 2013).

7. Klinik Uygulamalar ve D Vitamini Takviyesi

D vitamini ve depresyon arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ancak, mevcut bulgular, bazı klinik uygulamalara yönelik ipuçları sunmaktadır.

D vitamini eksikliği olan bireylerde, D vitamini takviyesi depresyon belirtilerinin hafifletilmesine yardımcı olabilir. Fakat D vitamininin dozları ve kullanım süreleri kişiden kişiye değişiklik göstereceği için bu hususta daha hassas davranmak gerekir. Çünkü gereğinden fazla alınan D vitamini kandaki kalsiyum seviyesini artıracığı için bir takım olumsuz yan etkilere neden olabilmektedir.

D vitamini eksikliği riski taşıyan gruplar, depresyon açısından daha yakından izlenmelidir. Özellikle yaşlılar, kronik hastalığı olanlar ve güneş ışığına yeterince maruz kalamayan bireyler bu gruba dâhildir. Ayrıca obezite, gastrointestinal

hastalıklar ve bazı ilaçların kullanımı da D vitamini eksikliği riskini artırabilir (Ju, Lee, & Jeong, 2013).

8. SONUÇ

Gelecekte yapılacak araştırmalar, D vitamini ve depresyon arasındaki nedensel ilişkiyi daha net ortaya koyabilir. Ayrıca, farklı popülasyonlar ve farklı depresyon türleri üzerinde yapılacak çalışmalar da D vitamini takviyesinin etkinliğini daha iyi değerlendirmeye yardımcı olacaktır. Örneğin, randomize kontrollü çalışmalar (benzer özelliklere sahip kişiler üzerinde yeni bir ilaç veya müdahale yönteminin test edilmesi) depresyon tedavisinde D vitamini düzeylerinin rolünü daha kesin bir şekilde belirleyebilir (Anglin, Samaan, Walker, & McDonald, 2013).

D vitamini ve depresyon arasındaki ilişki, son yıllarda artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. Mevcut bulgular, D vitamini eksikliğinin depresyon riskini artırabileceğini ve D vitamini takviyesinin bazı bireylerde depresyon belirtilerini hafifletebileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu ilişkiyi tam olarak anlamak ve klinik uygulamalara yönelik net önerilerde bulunmak için daha

fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Depresyonun karmaşık bir hastalık olduğunu ve tek bir etkenle açıklanamayacağını göz önünde bulundurarak, D vitamininin depresyon üzerindeki potansiyel etkilerinin yanı sıra, diğer biyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerin de dikkate alınması önemlidir.

KAYNAKÇA

- Acarkan, T. (2015). D Vitamini. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyonu ve Nöral Terapi Dergisi* , 9 (3), 5-8.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. American Psychiatric Association.
- Anglin, R. E., Samaan, Z., Walker, S. D., & McDonald, S. D. (2013). Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry* , 100-107.
- Anjum, I., Jaffery, S. S., Fayyaz, M., Samoo, Z., & Anjum, S. (2018). The Role of Vitamin D in Brain Health: A Mini Literature Review. *Cureus* .
- Annweiler, C. (2016). Vitamin D in dementia prevention. *Ann N Y Acad Sci* , 57-63.
- Annweiler, C., Dursun, E., Féron, F., Gezen-Ak, D., Kalueff, A. V., Littlejohns, T., et al. (2015). 'Vitamin D and cognition in older adults': updated international recommendations. *J Intern Med* , 45-57.
- Becker, A., Eyles, D. W., McGrath, J. J., & Grecksch, G. (2005). Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res* .
- Berk, M., Williams, L. j., Jacka, F. N., O'neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., et al. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine* , 200.
- Çobanoğlu Özyiğitoğlu, G. (2020). D Vitamininin Biyolojisi ve Doğal Kaynakları . *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* , 380-391.
- Doğan, N., Çolak Aydoğdu, A., Güden, N., & Üstüner, F. (2015). Vitamin D deficiency in children in Aegean Region in Turkey. *Cumhuriyet Tıp Dergisi* , 37, 15-22.
- England, M., & Sim, L. (2009). *Depression in parents, parenting, and children: Opportunities to improve identification, treatment, and prevention*. Washington DC: National Academies Press (US).
- Ganji, V., Milone, C., Cody, M. M., McCarty, F., & Wang, Y. T. (2010). Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *International archive of Medicine* , 3 (1), 29.
- Göring, H. (2018). Vitamin D in Nature: A Product of Synthesis and/or Degradation of Cell Membrane Components. *Biochemistry (Mosc)* , 1350-1357.
- Gürbüz, P., Yetiş, G., & Yakupoğulları, a. (2015). D Vitamini: İnsan Vücudunda Etkinliği ve Eksikliği. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi* , 3 (2), 7-11.

- Himmetoğlu, A. (2023, 12 08). *Hiwellapp*. 07 02, 2024 tarihinde <https://www.hiwellapp.com/blog/psikolojik-stresin-norobiyolojisi> adresinden alındı
- <https://www.naturalremedies.org/vitamin-d4/>. (tarih yok).
<https://www.naturalremedies.org>. adresinden alınmıştır
- J Miller, B., Whisner, C. M., & Johnston, C. S. (2016). Vitamin D Supplementation Appears to Increase Plasma A β 40 in Vitamin D Insufficient Older Adults: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis* (52).
- Ju, S., Lee, Y., & Jeong, S. (2013). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Nutrition, Health and Aging* , 17 (5), 447-455.
- Kempermann, G., Song, H., & H Gage, F. (2015). Neurogenesis in the Adult Hippocampus. *Cold Spring Harb Perspect Biol*.
- Mackay-Sim, A., Feron, F., Darryl, E., Burne, T., & McGrath, J. (2004). Schizophrenia, vitamin D, and brain development. *International Review of Neurobiology* , 351-380.
- Öncül Börekçi, N. (2019). D Vitamini eksikliği ile ilgili güncel bilgiler. *The Journal of Turkish Family Physician* , 10 (1), 35-42.
- Parker, G. B., Brotchie, H., & Graham, R. K. (2017). Vitamin D and Depression. *Journal of Affective Disorders* , 56-61.
- Ross, A. C., Taylor, C. L., Yaktine, A. L., & Heather, B. D. (2011). *Ulusal Akademiler Yayınları*. Washington: National Institutes of Health.
- Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Enstitüsü. Küresel Sağlık Veri Değerisimi (GHDx)*. (2023).
- Speddings, S. (2014). Vitamin D and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws. *Nutrients* , 1501-1518.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2018). Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.



BÖLÜM 73

Sağlık Çalışanlarında Sessiz İstifa: Hemşirelik Odağında Nedenler, Sonuçlar ve Önleyici Yaklaşımlar

Fethiye Sibel Akbey¹ & Hatice Yıldız² &

1.GİRİŞ

Sağlık sistemlerinin sürekliliğinin sağlanması ve hizmet kalitesinin sürdürülebilirliği açısından hemşireler yalnızca klinik bakım sunan profesyoneller değil; aynı zamanda hasta güvenliğinin korunması, bakımın koordinasyonu ve ekip içi işleyişin düzenlenmesinde merkezi konumda yer alan temel paydaşlardır. Bununla birlikte son yıllarda, özellikle COVID-19 pandemisinin ardından sağlık çalışanlarının işe yönelik tutum ve beklentilerinde dikkat çekici değişimler yaşanmaktadır. Çalışan bağlılığının zayıflaması, iş doyumunun azalması, tükenmişliğin yaygınlaşması ve yeni kuşakların iş yaşamına ilişkin değer yargılarındaki dönüşüm, çalışma hayatında yeni davranış örüntülerinin ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır (Ochis, 2024; Maslach&Leiter, 2016; Schaufeli, 2017; Harter, 2022). Bu bağlamda “sessiz istifa” (quiet quitting) kavramı, özellikle sağlık sektörü gibi emek, yoğun ve yüksek sorumluluk gerektiren alanlarda dikkat çeken güncel bir olgu olarak öne çıkmaktadır (Bakker&Demerouti, 2017; Allen & Meyer, 1991).

Sessiz istifa kavramı, 2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde kamuoyunda yaygın biçimde tartışılmaya başlanmış; 2021’de gündeme gelen “Büyük İstifa” (Great Resignation) hareketinin ardından çalışanların işlerinden ayrılmaksızın psikolojik ve duygusal düzeyde geri çekilmelerini tanımlamak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (Klotz, 2021; Sull, Sull& Zweig, 2022). Bu kavram, çalışanların iş tanımlarında açıkça belirtilen görevleri yerine getirmekle yetinmeleri ve bunun ötesinde gönüllü katkı ya da rol fazlası davranış sergilemekten kaçınmaları şeklinde ifade edilmektedir (Organ, 1988). Bu yönüyle sessiz istifa, açık bir iş bırakma davranışından ziyade, örgütsel bağlılığın zayıflaması ve işe atfedilen anlamın azalması sonucunda gelişen örtük bir psikolojik geri çekilme süreci olarak değerlendirilmektedir (Liu-Lastres ve ark., 2024; Zuzelo, 2023).

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, Aydın;
Orcid; 0009-0002-9637-0497

² Dr. Öğr. Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, Aydın; Orcid: 0000-0002-5029-0195

Hemşirelik mesleği açısından değerlendirildiğinde, sessiz istifanın etkileri daha da kritik bir boyut kazanmaktadır. Pandemi öncesinde de yüksek düzeyde olduğu bildirilen işten ayrılma niyeti, pandemi süreciyle birlikte artış göstermiş; işten ayrılma oranlarının %3,2'den %5,6'ya yükseldiği rapor edilmiştir (Chen ve ark., 2018; Poon ve ark., 2022; Frogner & Dill, 2022). Bu artışın; tükenmişlik, iş-yaşam dengesinin bozulması, yönetsel destek eksikliği, motivasyon kaybı ve liderlik sorunları gibi çok boyutlu faktörlerle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Galanis ve ark., 2025 ; Maslach & Leiter, 2016).

Sağlık hizmetleri gibi yüksek risk ve ağır sorumluluk içeren alanlarda sessiz istifa, sadece bireysel düzeyde bir geri çekilme olarak ele alınamaz; bunun yanında bakımın niteliği, hasta güvenliği ve kurumun genel performansı üzerinde de kayda değer sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir. Çalışanların işe duygusal mesafe koymaları, ekip içi iletişimi zayıflatmakta, bakımın sürekliliğini tehdit etmekte ve “aşgari çaba ile çalışma” eğilimini güçlendirebilmektedir (CDC, 2023). Bununla birlikte, hemşirelik literatüründe sessiz istifayı çok boyutlu bir çerçevede ele alan kapsamlı araştırmaların yeterli düzeyde olmadığı; mevcut çalışmaların ise daha çok tükenmişlik, iş doyumu ya da liderlik gibi değişkenleri birbirinden bağımsız biçimde değerlendirdiği dikkat çekmektedir. (Moissoglou ve ark., 2025 ; Galanis ve ark., 2025).

Sağlık sektöründe sessiz istifanın ortaya çıkmasında; uzamış ve nöbet esaslı çalışma düzeni ile artmış iş yoğunluğu, yoğun duygusal emek, personel eksikliği, düşük ücretler, takdir edilme yetersizliği, sınırlı kariyer fırsatları ve algılanan örgütsel adaletsizlik gibi birçok bireysel ve kurumsal etmenin rol oynadığı bildirilmektedir. (Montgomery & Lainidi, 2022). COVID-19 pandemisi ise mevcut sorunları derinleştirerek, tükenmişliği artıran ve sessiz istifa eğilimini hızlandıran bir katalizör işlevi görmüştür (Galanis & Katsiroumpa, 2024; Couto & Canle, 2023).

Örgütsel sessizlik kavramı da sessiz istifa ile yakından ilişkili bir başka boyut olarak dikkat çekmektedir. Çalışanların görüş ve önerilerini dile getirmekten kaçınmaları; mesleki tatmin düzeyinin düşmesine ve örgütsel bağlılığın güç kaybetmesine zemin hazırlayarak tükenmişliğin artmasına ve sessiz istifa davranışının tetiklenmesine yol açabilmektedir. Bu durum, yalnızca çalışanların iyilik hâlini değil, aynı zamanda sağlık hizmetlerinin etkinlik ve güvenliğini de olumsuz etkileyebilmektedir (Tangirala & Ramanujam, 2008; Zohra & Sabrina, 2022).

Bu çerçevede sessiz istifa, hemşirelik mesleğinde bireysel bir motivasyon kaybının ötesinde; örgütsel, yönetsel ve sistem düzeyindeki dinamiklerin karşılıklı etkileşimi sonucunda ortaya çıkan ve birden fazla boyutu olan bir olgu olarak değerlendirilmelidir. Olgunun neden ve sonuçlarının kapsamlı biçimde anlaşılması; hemşirelerin iş doyumunun artırılması, hasta bakım kalitesinin korunması ve sağlık kurumlarında sürdürülebilir insan kaynakları politikalarının

geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu derlemede, sağlık çalışanları ve özellikle hemşireler bağlamında sessiz istifa olgusu; pandemi sonrası dönüşümler, tükenmişlik, iş doyumu, örgütsel faktörler ve psikososyal dinamikler perspektifinden ele alınmaktadır. Sessiz istifaya yol açan etmenlerin ve bu sürecin hasta güvenliği ile sağlık hizmeti kalitesi üzerindeki etkilerinin bütüncül biçimde tartışılması amaçlanmakta; sağlık yöneticileri ve politika yapıcılar için kavramsal bir çerçeve sunulması hedeflenmektedir (Çaylak & Altuntaş, 2017; Altuntaş ve ark.,2024).

2. SESSİZ İSTİFANIN TANIMI VE KAVRAMSAL ÇERÇEVESİ

Sessiz istifa (quiet quitting), çalışanların işlerinden resmi olarak ayrılmaksızın yalnızca görev tanımlarında yer alan yükümlülükleri yerine getirmeyi tercih ettikleri; gönüllü çaba, ekstra rol davranışları ve örgütsel amaçlara yönelik ilave katkılardan bilinçli biçimde uzaklaştıkları bir çalışma tutumunu ifade etmektedir. Bu yaklaşımda çalışan fiziksel olarak iş yerinde bulunmaya devam etse de, işe yönelik duygusal bağlılık ve zihinsel yatırım belirgin biçimde azalmaktadır. Bu nedenle sessiz istifa, klasik istifa davranışından farklı olarak, örgüt içinde kalmaya devam ederken motivasyon ve bağlılığın asgari düzeye inmesini temsil eden örtük bir geri çekilme süreci olarak değerlendirilmektedir (Boy & Sürmeli, 2023).

Kavram, Türkçe literatürde “sessiz bırakma”, “sessiz vazgeçme” veya “sessiz çıkış” gibi farklı biçimlerde ifade edilse de, akademik çalışmalarda en yaygın kullanılan karşılığın “sessiz istifa” olduğu görülmektedir. Tanımlar arasında bazı farklılıklar bulunsa da ortak nokta; çalışanın işten tamamen ayrılmaması, ancak görev tanımı dışında kalan sorumlulukları üstlenmemeyi tercih etmesidir. Bu yönüyle sessiz istifa, çalışanın ücret karşılığındaki temel görevlerini yerine getirdiği; ancak örgüte gönüllü katkısını geri çektiği bir davranış biçimi olarak kavramsallaştırılmaktadır (Çimen & Yılmaz, 2023; Gün, Kutun & Söyüç, 2025).

Sessiz istifa ile işten ayrılma niyeti kavramları kimi zaman eş anlamlıymiş gibi değerlendirilse de, bu iki kavram arasında açık ve ayırt edilebilir farklılıklar bulunmaktadır. İşten ayrılma niyeti, bireyin hâlihazırda görev yaptığı kurumdan ayrılmayı tasarlaması ya da bu yönde düşünceler geliştirdiğini ifade ederken; sessiz istifa, bireyin işini sürdürmeye devam ettiği ancak performansını minimum düzeyde tutmayı tercih ettiği bir durumu tanımlar. Bu açıdan sessiz istifa, örgüt içinde görünür olmayan bir mesafelenme sürecini ifade etmekte ve çalışanın psikolojik olarak işinden uzaklaşmasını içermektedir (Tosun & Akay, 2024 ; Saks, 2006; Morrison & Robinson, 1997).

Kavramsal olarak sessiz istifa; örgütsel bağlılık, işe yabancılaşma ve örgütsel sessizlik gibi kavramlarla yakından ilişkilidir. Örgütsel bağlılığın zayıf olduğu ortamlarda çalışanların aidiyet duygusunun zayıflaması ve yalnızca zorunlu görevleri yerine getirme eğiliminin artması, sessiz istifayı kolaylaştırabilmektedir (Allen & Meyer, 1991). Benzer şekilde işe yabancılaşma, çalışanın işine anlam

yüklememesi ve kendisini süreçlerin dışında hissetmesiyle bu durumun psikososyal altyapısını oluşturmaktadır (Yılmaz, 2024). Bu noktada sessiz istifa ile yakından ilişkili bir diğer kritik kavram ise “örgütsel sessizliktir”. Çalışanların görüş, öneri ve endişelerini ifade etmekten kaçınmaları; sağlık kuruluşlarında iş tatmininin azalması ve tükenmişliğin artmasıyla tetiklenerek nihayetinde sessiz istifa ile sonuçlanabilmektedir (Tangirala&Ramanujam, 2008; Yılmaz, 2024).

Sessiz istifa eğilimi, özellikle COVID-19 pandemisi sonrasındaki dönemde daha belirgin ve fark edilir bir nitelik kazanmıştır. Pandemi sürecinde bireylerin yaşam önceliklerini yeniden gözden geçirmeleri, iş-yaşam dengesi arayışının güçlenmesi ve tükenmişlik düzeylerinin artması, bu eğilimi tetikleyen başlıca unsurlar arasında gösterilmektedir. Uzaktan çalışma uygulamaları, artan psikososyal yük ve belirsizlik ortamı, çalışanların iş ve özel hayat arasındaki denge ve ayrımı yeniden kurgulamasına neden olmuş; bu durum sessiz istifayı, işin yaşam üzerindeki belirleyici konumuna karşı geliştirilen bir tepki biçimi haline getirmiştir (Özcan & Yaltagil, 2024).

Pandemi sonrası dönemde sessiz istifa, yalnızca bireysel bir tercih olarak değil; bireysel, örgütsel ve yönetsel unsurların karşılıklı etkisiyle biçimlenen ve birden fazla boyutu bulunan bir olgu olarak değerlendirilmektedir. Bireysel düzeyde stres, kaygı, tükenmişlik ve kişilik özellikleri; örgütsel düzeyde iş yükü, ücretlendirme politikaları, kurum kültürü ve iş-yaşam dengesi uygulamaları; yönetsel düzeyde ise adalet algısı, iletişim kalitesi ve destekleyici liderlik anlayışı sessiz istifa eğilimini etkileyen temel değişkenler arasında yer almaktadır (Gökçe & Gürer, Solmaztürk, 2024).

Sessiz istifa davranışı sergileyen çalışanlarda; mesai saatleri dışında işle ilgili etkinliklerden uzak durma, gönüllü görevleri üstlenmeme, ekip çalışmalarına sınırlı katılım gösterme, kariyer gelişimine yönelik isteksizlik ve işe yönelik duygusal bağın zayıflaması gibi göstergeler gözlenebilmektedir. Bu durum bireysel düzeyde motivasyon azalması ve kariyer ilerlemesinde yavaşlama gibi sonuçlara yol açarken; örgütsel düzeyde performans düşüşü, iş yükü dengesizliği, bağlılık kaybı ve örgütsel sessizliğin artışı gibi olumsuz çıktılar doğurabilmektedir (Colquitt, 2001; Avolio, Walumbwa& Weber, 2009; Şen, 2025).

Sonuç olarak sessiz istifa, açık bir işten ayrılma davranışını değil; çalışanın örgüte yönelik gönüllü katkısını geri çektiği ve minimum sorumlulukla çalışma eğilimini benimsediği karmaşık bir süreci ifade etmektedir. Bu yönüyle kavram, çağdaş çalışma yaşamında değişen çalışan beklentilerini yansıtmakta ve bireysel iyilik hâli ile örgütsel sürdürülebilirlik arasındaki dengeyi yeniden tartışmaya açan önemli bir olgu olarak değerlendirilmektedir (Gürer, Solmaztürk & Gökçe, 2024).

3. SESSİZ İSTİFANIN NEDENLERİ

Sessiz istifa, çalışanların işlerinden fiziksel olarak ayrılmadan, gönüllü çaba ve rol fazlası davranışlardan bilinçli biçimde uzaklaşmalarıyla beliren ve birden fazla boyutu olan bir durumdur. Bu durum çoğu zaman bireysel bir isteksizlikten ziyade, örgüt ile çalışan arasında kurulan ilişkinin zayıflaması ve çalışanların iş ortamında kendilerini yeterince değerli, desteklenmiş ve güvende hissetmemeleriyle ilişkilidir. Çalışanlar, yoğun baskı altında yürütülen çalışma süreçlerinde sağlıklarını ve psikososyal refahlarını korumak amacıyla iş yerindeki çabalarını sınırlamakta ve bu yaklaşımı bir tür başa çıkma yöntemi olarak benimseyebilmektedirler. Bu yönüyle sessiz istifa, çalışanın işini terk etmesinden çok, yaşamının iş tarafından kontrol edilmesine yönelik bir reddiye olarak değerlendirilmektedir (Zenger & Folkman, 2022; Mahand&Caldwell, 2023).

Literatür incelendiğinde sessiz istifanın nedenlerinin bireysel, örgütsel ve yönetsel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı görülmektedir. Sağlık sektörü özelinde bu nedenler daha belirgin ve karmaşık bir yapı göstermektedir (Mahand&Caldwell, 2023).

3.1. Ahlaki Sıkıntı ve Etik Çatışmalar

Sağlık çalışanları, mesleki değerleri ve etik ilkeleri doğrultusunda hareket edemedikleri durumlarda ahlaki sıkıntı yaşayabilmektedir. Kaynak yetersizliği, zaman baskısı, hasta güvenliğini tehdit eden uygulamalar veya yönetsel kararlar, çalışanların ahlaki çatışmalar ve karar verme güçlükleri yaşamalarına yol açabilmektedir. Bu durum, çalışanların iş tatminini ve mesleki anlam duygusunu zedeleyerek duygusal kopuşa yol açabilmekte; sessiz istifa ise bu etik baskılar karşısında geliştirilen bir öz-koruma mekanizması olarak ortaya çıkabilmektedir (Mahand&Caldwell, 2023)

3.2. Örgütsel Koşullar, İşyeri Koşulları ve Çalışma Ortamı

Sessiz istifanın en belirgin tetikleyicilerinden biri, çalışanların içinde bulunduğu örgütsel koşullar ve çalışma ortamıdır. Özellikle personel eksikliği, artmış iş yoğunluğu ile birlikte süresi uzayan ve düzensiz vardiya düzeni, düşük ücret politikalarıyla birleştiğinde çalışanların iş tatmin düzeylerini ciddi biçimde etkilemekte ve tükenmişlik düzeylerini artırmaktadır. Bu durum, çalışanların iş yerindeki çabalarını yalnızca asgari düzeyde tutarak enerjilerini korumaya çalıştıkları bir savunma mekanizmasına dönüşebilmektedir. İş ortamının hem fiziksel özellikleri hem de psikososyal yapısı, çalışanların işe yönelik bağlılıklarını doğrudan etkilemektedir. Destekleyici olmayan bir yönetsel anlayış, çalışanların kurum içinde takdir edildiklerini ve önemsendiklerini hissetmelerini engellemekte; bu da işe yabancılaşma ve duygusal kopuşa yol açabilmektedir.

Ayrıca, takdir ve ödüllendirme eksikliği, çalışanların motivasyonlarını ciddi şekilde zayıflatmakta; ekip içi rekabet, olumsuz iletişim biçimleri ve sürekli dedikodu gibi olumsuz sosyal dinamikler ise çalışanlarda stres ve duygusal tükenmişlik düzeylerini artırmaktadır. Bu tür bir ortamda çalışanlar, iş yerindeki çabalarını minimum düzeyde tutarak iş yerinden psikolojik olarak uzaklaşmaya yönelmektedirler. Alami ve arkadaşlarının (2024) yaptığı çalışma da iş ortamındaki bu tür olumsuzlukların sessiz istifa eğilimini anlamlı düzeyde artırdığını göstermektedir (Alami ve ark., 2024).

3.3.Çalışan Refahına Yeterli Odaklanılmaması

Çalışan refahı; psikolojik, fiziksel ve sosyal boyutları kapsayan bütüncül bir yapı olup, iş yerinde kalma davranışı ve bağlılık üzerinde belirleyici bir role sahiptir. Çalışanların ruh sağlığının göz ardı edilmesi, başarılarının görünür kılınmaması ve kurumsal destek mekanizmalarının yetersizliği, sessiz istifayı tetikleyen önemli etkenler arasındadır. Çalışanlar, emeklerinin karşılığını alamadıklarını düşündüklerinde, kurum yararına kendi sağlıklarından ve sosyal yaşamlarından fedakârlık yapmaktan vazgeçmekte ve yalnızca asgari görevlerini yerine getirmeyi tercih etmektedirler (Mahand&Caldwell, 2023).

3.4.Kültürel ve İş Yaşamındaki Dönüşümler

COVID-19 pandemisi, iş-yaşam dengesine ilişkin algıları köklü biçimde değiştirmiştir. Salgın sürecinde yaşanan belirsizlikler, artan iş yükü ve psikososyal baskılar, çalışanların önceliklerini yeniden değerlendirmelerine neden olmuştur. Bu süreç, geleneksel “fazladan çaba” beklentilerine karşı kişisel refahı önceleyen yeni bir çalışma anlayışını güçlendirmiştir. Sessiz istifa, bu dönüşümün bir yansıması olarak, işin bireyin yaşamının merkezinde yer almasına karşı geliştirilen çağdaş bir tutum biçimi olarak değerlendirilmektedir (Zenger & Folkman, 2022; Gözölü, 2023).

3.5.Sağlık Sektörüne Özgü Faktörler

Sağlık çalışanlarında sessiz istifaya yol açan nedenler arasında; tıbbi-hukuki riskler, hasta ve hasta yakınlarının olumsuz tutumları, artan şiddet vakaları, mobbing, iş güvencesi kaygısı ve aile-iş yaşamı dengesinin bozulması ön plana çıkmaktadır. Özellikle kadın sağlık çalışanlarında bakım yükü ve aile sorumluluklarının mesleki beklentilerle çatışması, sessiz istifayı hızlandıran etkili bir faktör olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra iş yerinde sistematik biçimde maruz kalınan mobbing ve şiddet, çalışanların duygusal olarak hastalardan ve kurumdan uzaklaşmasına neden olmakta; sessiz istifa bu olumsuz koşullara karşı geçici bir kaçış stratejisi olarak benimsenebilmektedir (Gözölü, 2023).

Sonuç olarak sessiz istifa, tek bir nedene indirgenemeyen; bireysel dayanıklılık, örgütsel yapı ve yönetsel uygulamaların etkileşimiyle şekillenen karmaşık bir süreçtir. Özellikle sağlık sektöründe bu eğilimin ortaya çıkması,

yalnızca çalışan refahını değil, sunulan hizmetin kalitesini ve hasta güvenliğini de doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle sessiz istifanın nedenlerinin doğru biçimde anlaşılması, etkili ve önleyici kurumsal yaklaşımların oluşturulması bakımından büyük önem taşımaktadır (Mahand&Caldwell, 2023; Gözlü, 2023).

4. SESSİZ İSTİFANIN SONUÇLARI (ETKİLERİ)

Sessiz istifa, çalışanların örgüt içinde fiziksel olarak varlıklarını sürdürmelerine karşın, psikolojik ve duygusal olarak geri çekilmeleriyle gözlenen bir durumdur. Bu durum, sadece bireysel boyutla sınırlı kalmayıp; hasta güvenliği, bakım kalitesi, ekip dinamikleri ve örgütsel sürdürülebilirlik açısından da çok boyutlu sonuçlar doğurmaktadır. Başta sağlık hizmetleri olmak üzere, risk düzeyi yüksek ve insan yaşamını doğrudan etkileyen alanlarda sessiz istifanın etkileri daha belirgin ve kritik bir nitelik taşımaktadır (Galanis ve ark., 2023).

4.1.Hasta Güvenliği ve Bakım Kalitesi Üzerindeki Etkiler

Sessiz istifa davranışı sergileyen hemşireler, görevlerini yalnızca iş tanımlarında belirtilen minimum çerçevede yerine getirme eğiliminde olduklarından, hasta bakım süreçlerinde dikkat ve özen gerektiren birçok aşamada aksaklıklar yaşanabilmektedir. Literatürde, bu durumun özellikle ilaç uygulamaları, hasta izlemi, bakım planlarının güncellenmesi ve klinik karar süreçlerinde hata riskini artırdığı bildirilmektedir (Galanis ve ark., 2023; Kang, Kim &Cho, 2023). Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2020), sağlık hizmetlerinde insan faktörlerine bağlı hataların hasta güvenliği açısından önemli bir tehdit oluşturduğunu vurgulamakta; sessiz istifa eğiliminin bu riskleri artırabileceğine dikkat çekmektedir (WHO, 2020).

Sessiz istifa sürecinde hemşirelerin hasta ve hasta yakınlarıyla sınırlı iletişim kurmaları, yalnızca zorunlu bilgileri paylaşmaları ve duygusal etkileşimden kaçınmaları, hastaların gereksinimlerinin yeterince anlaşılmasına ve bakımın bütüncül biçimde planlanamamasına yol açabilmektedir (Alshalawi 2025; Cheung ve ark.,2023). Bu durum, tedavi süreçlerinde gecikmelere, hasta memnuniyetinde azalmaya ve hastaların kendilerini yalnız ya da değersiz hissetmelerine neden olabilmektedir (Austin, Saylor&Finley, 2017). Ekip içi iletişim ve koordinasyonun zayıflaması multidisipliner iş birliğini olumsuz etkileyerek bakımın sürekliliğini ve bütünlüğünü tehdit etmektedir. Literatürde, hemşirelerin iletişim yetkinlikleri ile psikososyal bakım kapasiteleri arasında olumlu bir ilişki olduğu ve etkili iletişimin hasta bakım kalitesini artırdığı bildirilmektedir. (Demir & Dinç, 2024; Galanis ve ark., 2024).

4.2.Ekip Dinamiği ve İş Birliği Üzerindeki Etkiler

Sessiz istifa, ekip içinde iş yükünün dengesiz dağılmasına ve görev paylaşımında gerilimlerin artmasına yol açabilmektedir. Sessiz istifa eğilimindeki çalışanların ekstra sorumluluklardan kaçınmaları, diğer ekip üyelerinin iş yükünün artmasına neden olmakta; bu durum ekip içinde adalet

algısını, güveni ve dayanışma duygusunu zayıflatmaktadır. Literatürde iş yükü taleplerinin artması ve kaynakların azalmasının ekip içi çatışmayı artırdığı ve ekip iletişimde bozulmaya yol açtığı bildirilmektedir (Bakker&Demerouti, 2007; Aiken ve ark., 2012).

4.3.İşten Ayrılma Niyeti (Turnover Intention) ve İşgücü Devri

Araştırmalar, sessiz istifa ile işten ayrılma niyeti arasında anlamlı ve güçlü bir bağlantı bulunduğunu göstermektedir. Sessiz istifa, çoğu zaman fiili istifanın öncülü olarak değerlendirilmekte ve çalışanların örgütten ayrılma düşüncelerini besleyen bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Galanis ve arkadaşları (2023), hemşirelerin önemli bir bölümünün kendilerini sessiz istifacı olarak tanımladığını ve yüksek oranda işten ayrılmayı düşündüklerini bildirmiştir. Bu durum, sağlık kurumlarında iş gücü devrinin artmasına, deneyimli personel kaybına ve hizmet sunumunda sürekliliğin bozulmasına yol açabilmektedir (Galanis ve ark.,2023)

4.4.Psikolojik Tükenmişlik ve Mesleki Aidiyet Kaybı

Sessiz istifa sürecinde hemşireler, mesleklerine ve kurumlarına olan bağlılıklarını sorgulamaya başlamakta; zamanla duygusal tükenmişlik, anlam kaybı ve mesleki yabancılaşma yaşayabilmektedirler. Literatürde, sessiz istifanın tükenmişlik ile çift yönlü bir ilişki içinde olduğu; tükenmişliğin sessiz istifayı tetiklediği gibi, sessiz istifanın da tükenmişliği derinleştirdiği belirtilmektedir. Bu durum, çalışanların mesleki tatmin düzeylerini düşürmekte ve uzun vadede meslekten tamamen uzaklaşma riskini artırmaktadır (Austin, Saylor&Finley, 2017).

4.5.Örgütsel İklim ve Yönetim Açısından Sonuçlar

Sessiz istifa, yöneticiler tarafından zamanında fark edilmediğinde, örgüt içinde kronik bir memnuniyetsizlik ve güvensizlik iklimi oluşturabilmektedir. Çalışanların sessizce geri çekilmesi, liderlik uygulamalarının sorgulanmasına ve yönetime duyulan güvenin zedelenmesine yol açmaktadır (Karrani ve ark., 2024; Mitton ve ark., 2010). McKinsey tarafından yapılan analizler, sessiz istifanın örgütler açısından maliyetinin, çalışanların fiilen işten ayrılmasının maliyetine yakın olabileceğini göstermektedir. Artan iş gücü devri, doldurulamayan pozisyonlar, personel temini ve uyum sürecine bağlı artan giderler ile yeni çalışanların başlangıçta sınırlı performans göstermesi, örgütler için önemli riskler oluşturmaktadır (Allas&Mugayar-Baldocchi, 2024).

Çalışanlar açısından değerlendirildiğinde ise sessiz istifa eğilimindeki bireylerin daha yüksek düzeyde memnuniyetsizlik yaşadıkları, daha fazla izin kullandıkları, iş çıktılarında azalmagösterdikleri ve çalışma ortamındaki diğer bireyleri de olumsuz etkileyebildikleri bildirilmektedir. Sessiz istifanın yaygın olduğu örgütlerde müşteri ve hasta memnuniyetinde düşüşlerin kaçınılmaz olduğu; düşük iş kalitesinin örgütsel performansı olumsuz yönde etkilediği vurgulanmaktadır. Ayrıca çalışan sessizliğinin, tükenmişliği artırarak performans

kaybına ve işten ayrılma niyetinin güçlenmesine zemin hazırladığı belirtilmektedir (Bellet ve ark., 2024).

Sonuç olarak sessiz istifa değerlendirildiğinde, bireysel düzeyde psikolojik refahı zedeleyen; örgütsel düzeyde ise bakım kalitesini, hasta güvenliğini ve kurumsal sürdürülebilirliği tehdit eden birden fazla boyutu bulunan bir yapı olarak ele alınmaktadır. Bu nedenle sessiz istifanın etkilerinin doğru biçimde anlaşılması, sağlık kurumlarında önleyici ve iyileştirici stratejilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Morrison & Milliken, 2000; Dirks & Ferrin, 2002).

5. HEMŞİRELERDE SESSİZ İSTİFA

Sağlık bakım hizmetlerinin sunumunda sayıca en büyük meslek grubunu oluşturan hemşireler açısından sessiz istifa, son dönemde dikkat çeken ve kapsamlı biçimde incelenmesi gereken bir konu olarak ön plana çıkmaktadır. Sessiz istifa, hemşirelerin fiziksel olarak görevlerine devam etmelerine rağmen, yalnızca iş tanımlarında açıkça belirtilen yükümlülüklerle sınırlı kalmaları ve gönüllü çaba ile mesleki katılımdan uzaklaşmaları ile karakterizedir. Hemşireliğin temel odağının hasta bakımı olduğu göz önüne alındığında, bu durumun bakım kalitesi ve hasta güvenliği üzerinde olumsuz etkiler yaratma potansiyeli bulunmaktadır (Şen ve ark., 2024).

Hemşirelik rollerinin asgari düzeyde yerine getirilmesi, bakım süreçlerinde yaratıcılığın ve yenilikçi uygulamaların azalmasına yol açabilmektedir. Günümüzde hızla gelişen sağlık teknolojileri ve değişen hasta gereksinimleri, hemşirelerin yeni bilgilere erişim, teknolojik yenilikleri kullanma ve bakım uygulamalarını güncelleme konusunda aktif olmalarını zorunlu kılmaktadır. Ancak yeniliklere uyum konusunda isteksizlik gösteren ve mesleki gelişimden uzaklaşan hemşirelerin, profesyonel ve bütüncül bakım sunmalarının güçleştiği bildirilmektedir (Galanis ve ark., 2024).

Hemşirelerin işten ayrılmaları, gerek Türkiye’de gerekse dünya genelinde sağlık kurumlarının karşı karşıya kaldığı önemli sorunlardan biri olarak değerlendirilmektedir. Hemşirelerin iş doyumunda azalma, stresli çalışma ortamları, aşırı iş yükü, olumsuz örgüt iklimi ve hekim–hemşire iletişimindeki sorunlar, işten ayrılmayı etkileyen başlıca faktörler arasında yer almaktadır (Galanis ve ark., 2023; Rinaldi ve Pomarolli, 2025). Son yıllarda yapılan çalışmalar, sessiz istifanın da hemşirelerin fiili işten ayrılmalarına zemin hazırlayan önemli bir süreç olduğunu göstermektedir (Galanis ve ark., 2025).

Hemşireler arasında sessiz istifa davranışlarının yüksek oranlarda görüldüğü birçok araştırmada ortaya konmuştur. Bu sürecin şekillenmesinde COVID-19 pandemisinin belirleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir. Pandemi sürecinde hemşireler, bilinmeyen bir enfeksiyonla mücadele etmiş, yoğun ve uzun çalışma saatlerine maruz kalmış ve enfeksiyonu ailelerine bulaştırma kaygısı nedeniyle

sosyal yaşamlarından uzak kalmak zorunda kalmıştır. Bu dönemde pek çok hemşire fiilen istifa etmeksizin görevine devam etmiş; ancak pandemi sonrasında artan tükenmişlik ve psikososyal yıpranma nedeniyle sessiz istifa sürecine girmiştir (Şen ve ark., 2024).

Pandemi sonrası dönemde artan iş yükü ve tükenmişlik, hemşirelerin mesleklerine ve kurumlarına olan bağlılıklarını zayıflatmıştır. Bazı hemşireler işten ayrılmayı tercih ederken, önemli bir kısmı işe devam etmekle birlikte işe katılımlarını azaltarak sessiz istifa davranışı sergilemiştir. İşe devam eden hemşirelerin zamanla daha fazla iş yüküyle karşı karşıya kalmaları, önce işlerine olan katılımlarının azalmasına, ardından sessiz istifaya yönelmelerine neden olmuştur (Galanis ve ark., 2024; Toska ve ark., 2025).

Sessiz istifa sürecinin sadece bireysel bir geri çekilme olarak değil; bununla birlikte kurumsal politikalara karşı gelişen etik ve mesleki bir tepki biçimi olduğu da ileri sürülmektedir. Kurumların hemşirelere ayırdığı kaynakları sınırlı tutmasına rağmen bakım maliyetlerini azaltma beklentisi, hemşirelerin mesleki değerleriyle çatışmakta ve bu durum sessiz istifayı tetikleyebilmektedir (Toska ve ark., 2025).

Sessiz istifa ile baş etmede yönetici hemşirelerin rolü kritik öneme sahiptir. Yönetici hemşirelerin, çalışan hemşirelerin sessiz istifa düzeylerini ve bu duruma yol açan nedenleri belirlemeleri, önleyici ve iyileştirici planlamalar yapmaları gerekmektedir. Türkiye’de Tiryaki Şen ve arkadaşları tarafından Sessiz İstifa Ölçeği’nin hemşireler üzerinde Türkçe geçerlik ve güvenilirlik analizlerinin gerçekleştirilmiş olması, sessiz istifanın hemşirelik alanında bilimsel olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (Şen ve ark., 2024). Yönetici hemşire desteği alan ve iş ortamı koşulları iyileştirilen hemşirelerin sessiz istifa eğilimlerinin daha düşük olduğu bildirilmektedir (Galanis ve ark., 2023).

Uluslararası literatürde yer alan güncel çalışmalar, hemşirelerde sessiz istifa görülme sıklığının yüksek olduğunu göstermektedir. Yunanistan’da Toska ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, hemşirelerin dikkate değer bir kısmının kendilerini sessiz istifacı olarak tanımladığı ve işten ayrılma niyetlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Toska ve ark., 2025). Galanis ve çalışma arkadaşlarının çok merkezli araştırmalarında ise sessiz istifa oranlarının hemşirelerde diğer sağlık meslek gruplarına göre daha yüksek düzeyde seyrettiği saptanmıştır. (Galanis ve ark., 2024). Kuzey İtalya’da yapılan bir çalışmada sessiz istifa oranları daha düşük bulunmakla birlikte, bu durumun çalışma koşulları ve kültürel farklılıklarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Rinaldi ve Pomarolli, 2025).

Bu bulgular, sessiz istifanın hemşireler arasında yalnızca bireysel bir tutum değil; örgütsel yapı, yönetim anlayışı ve çalışma koşullarıyla yakından ilişkili sistemsel bir olgu olduğunu göstermektedir. Sessiz istifanın hasta güvenliği,

bakım kalitesi ve iş gücü sürdürülebilirliği üzerindeki olumsuz etkileri dikkate alındığında, söz konusu durumun erken aşamada tespit edilmesi ve koruyucu yaklaşımların hayata geçirilmesi büyük önem taşımaktadır (Galanis ve ark., 2025).

6.SESSİZ İSTİFANIN ÖNLENMESİ İÇİN STRATEJİLER

Sessiz istifanın önlenmesi, yalnızca bireysel motivasyonu artırmaya yönelik girişimlerle sınırlı olmayıp; örgütsel yapı, yönetim anlayışı ve çalışma kültürünü kapsayan bütüncül ve proaktif stratejilerin hayata geçirilmesini gerektirmektedir. Bu doğrultuda kuruluşların, çalışan katılımını güçlendiren, iş-yaşam dengesini destekleyen ve güven temelli bir yönetim anlayışını benimseyen uygulamalara öncelik vermeleri önem taşımaktadır. Literatürde, destekleyici bir çalışma ortamı oluşturulmasının, olumsuz iş yeri kültürlerinin dönüştürülmesinin, beklentilerin açık ve şeffaf biçimde iletilmesinin ve çalışanlara eşit gelişim fırsatları sunulmasının sessiz istifayı önlemede etkili olduğu vurgulanmaktadır (Hungerford ve ark., 2024).

Etkili iletişim stratejileri, sessiz istifanın önlenmesinde temel bir bileşen olarak öne çıkmaktadır. Çalışanların görüşlerini özgürce ifade edebildikleri, düzenli geri bildirim mekanizmalarının bulunduğu ve yöneticilerle açık diyalog kurabildikleri çalışma ortamları, çalışanların kuruma olan bağlılıklarını artırmaktadır. Bunun yanı sıra, uygun becerilere sahip, çeşitliliği destekleyen bir iş gücünün istihdam edilmesi ve çalışanlara yönelik sürekli eğitim ve gelişim programlarının sunulması, hem çalışanların elde tutulmasına hem de sessiz istifa eğiliminin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Hungerford ve ark., 2024).

Sessiz istifa eğiliminin azaltılmasında çalışan refahını önceleyen kurumsal uygulamalar belirleyici bir rol oynamaktadır. Özellikle sağlık sektöründe ağır iş yükü ve kronik stres koşulları altında görev yapan personel için psikolojik destek mekanizmalarının güçlendirilmesi, yapılandırılmış iyilik hâli programlarının oluşturulması ve ekip içi sosyal dayanışmayı artıran uygulamaların teşvik edilmesi önerilmektedir. Araştırmalar, iş yerinde ruh sağlığını destekleyen müdahalelerin tükenmişlik düzeylerini anlamlı biçimde azalttığını ve örgütsel bağlılığı artırdığını göstermektedir. Çalışanların psikolojik iyi oluşunun desteklenmesi, yalnızlık ve duygusal yıpranma hissini azaltarak işe yönelik geri çekilme davranışlarının ve dolaylı biçimde sessiz istifa eğiliminin önlenmesine katkı sağlayabilmektedir(West ve ark., 2016; Dall’Ora et al., 2020; Schaufeli, 2017).

Kuruluşlar açısından sessiz istifa ve işten ayrılma davranışları, insan kaynağı sürekliliğini riske atan temel sorunlardan biri olarak değerlendirilmektedir. Bu sebeple işe alım süreçlerinin iyileştirilmesi, kariyer geliştirme ve ilerleme olanaklarının netleştirilmesi, çalışma koşullarının iyileştirilmesi, teknolojik altyapının güçlendirilmesi ve adil ödüllendirme sistemlerinin oluşturulması sessiz istifayı önleyici stratejiler arasında sayılmaktadır. Bu uygulamalar,

çalışanların kuruma olan bağlılıklarını artırarak hem fiili istifayı hem de sessiz istifa eğilimini azaltabilmektedir (Allen, Bryant & Vardaman, 2010; Hom ve ark., 2017; Mahand&Caldwell, 2023).

Yöneticiler, sessiz istifanın önlenmesinde kilit bir konuma sahiptir. Sessiz istifaya yol açan faktörlerin erken dönemde fark edilmesi, çalışanların dile getirdiği sorunların ciddiyle değerlendirilmesi ve çözüm üretmeye odaklanan bir yönetim anlayışının benimsenmesi, yöneticilerin temel sorumlulukları arasında yer almaktadır. Çalışanları yargılamadan dinleyen, empati temelli ve yapıcı bir liderlik yaklaşımı, çalışanların iş ortamında kendilerini güvende hissetmelerine katkı sağlamakta ve kuruma olan bağlılıklarını güçlendirmektedir. Bu bağlamda, yöneticilerin güven temelli bir iş ortamı oluşturmaları ve adil yönetim uygulamalarını hayata geçirmeleri, sessiz istifanın önlenmesinde etkili bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Sonuç olarak sessiz istifanın önlenmesi, tekil müdahalelerden ziyade; çalışan refahını önceleyen, katılımcı ve şeffaf bir örgüt kültürünün inşa edilmesini gerektirmektedir. Yönetim uygulamaları, iletişim stratejileri ve destekleyici çalışma koşullarının bir arada ele alınması, özellikle sağlık sektöründe sessiz istifa eğiliminin azaltılmasına ve kalıcı bir çalışma ortamının inşa edilmesine anlamlı katkılar sunacaktır (Macit & Erdem, 2020).

7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu derleme, sessiz istifa olgusunun sağlık profesyonelleri ve özellikle hemşireler bağlamında tek başına bireysel memnuniyetsizlikle açıklanamayacak kadar çok boyutlu ve yapısal bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde, sessiz istifanın duygusal tükenmişlik, düşük çalışma yaşam kalitesi, yetersiz örgütsel destek, adaletsiz iş yükü ve yönetimsel eksikliklerle yakından ilişkili olduğu görülmektedir (Galanis ve ark., 2023; Toska ve ark., 2025). Özellikle COVID-19 pandemisi sonrasındaki süreçte artış gösteren iş yükü ve psikososyal baskılar, hemşirelerin mesleki bağlılıklarında aşınmaya yol açmış ve sessiz istifa davranışlarını belirgin biçimde görünür hâle getirmiştir (Şen ve ark., 2024; Galanis ve ark., 2025).

Araştırmalar, çalışma yaşam kalitesinin işe bağlı duygusal tükenmişlik ile sessiz istifa eğilimi arasındaki bağlantıda dengeleyici ve koruyucu bir etki gösterdiğine işaret etmektedir. Sağlık çalışanları üzerinde yürütülen araştırmalar, duygusal tükenmişlik düzeyi arttıkça sessiz istifa eğiliminin güçlendiğini; ancak çalışma yaşam kalitesinin yüksek olduğu durumlarda bu ilişkinin zayıfladığını ortaya koymaktadır (Gökkaya, 2024). Nitekim daha olumlu çalışma koşullarına, destekleyici bir örgüt ortamına ve dengeli iş yüküne sahip sağlık çalışanlarının tükenmişlik düzeylerinin daha sınırlı seyrettiği ve işe yönelik geri çekilme davranışlarının azaldığı bildirilmektedir. Bu sonuçlar, çalışma yaşam kalitesinin geliştirilmesine odaklanan kurumsal iyileştirmelerin sessiz istifanın önlenmesinde stratejik bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu durum, sağlık

kurumlarında yalnızca bireysel dayanıklılığın değil, çalışma ortamının niteliğinin de çalışan davranışları üzerinde belirleyici olduğunu göstermektedir. Çalışma yaşam kalitesinin iyileştirilmesi; performans kaybının önlenmesi, çalışan verimliliğinin artırılması ve hasta bakımında güler yüzlü, güvenli ve bütüncül hizmet sunumunun sürdürülebilmesi bakımından temel bir zorunluluk olarak ön plana çıkmaktadır (WHO, 2020).

Literatürde ayrıca yaş, mesleki deneyim süresi ve mesleği önerme durumu gibi demografik değişkenlerin; duygusal tükenmişlik, çalışma yaşam kalitesi ve sessiz istifa ile anlamlı ilişkiler gösterdiği belirtilmektedir. Özellikle genç ve orta yaş grubundaki hemşirelerde tükenmişlik düzeylerinin artış gösterdiği ve buna paralel olarak sessiz istifa eğilimlerinin arttığı bildirilmektedir. Bu bulgular, insan kaynakları politikalarının tek tip uygulamalar yerine yaşa, deneyime ve kariyer evresine duyarlı biçimde yapılandırılması gerektiğine işaret etmektedir (Toska ve ark., 2025; Galanis ve ark., 2024).

Sessiz istifa, sadece bireysel bir geri çekilme biçimi şeklinde değil ; örgütsel bağlılığın zayıfladığı, iletişim kanallarının tıklandığı ve destek sistemlerinin yetersiz kaldığı bir yapısal kırılmanın göstergesi olarak değerlendirilmelidir. Sağlık kurumlarında sessiz istifanın yaygınlaşması; hasta güvenliği, bakım kalitesi ve iş gücü sürdürülebilirliği açısından ciddi riskler doğurmaktadır. Bu nedenle yöneticilerin, sessiz istifayı “görünmez” bir sorun olarak değil, erken dönemde fark edilmesi gereken kritik bir uyarı sinyali olarak ele almaları gerekmektedir (Rinaldi&Pomarolli, 2025; Rossi ve ark., 2024).

Bu bağlamda sağlık kurumlarına ve yöneticilere yönelik bazı temel öneriler öne çıkmaktadır. Öncelikle, çalışanların yalnızca hizmet sunan bireyler değil, fiziksel, psikolojik ve sosyal gereksinimleri olan bütüncül varlıklar olarak görülmesini sağlayan bir yönetim anlayışı benimsenmelidir. Açık ve güven temelli iletişim ortamlarının oluşturulması, karar alma süreçlerine çalışan katılımının artırılması ve mesleki emek ile katkının görünür kılınması, örgütsel bağlılığı güçlendirebilecek temel unsurlar arasında yer almaktadır (Macit & Erdem, 2020). Ayrıca, adil iş yükü dağılımı, şeffaf ücret politikaları ve kariyer gelişim olanaklarının netleştirilmesi, sessiz istifa eğilimini azaltmada etkili stratejiler olarak değerlendirilmektedir (Hungerford ve ark., 2024).

Yönetici hemşirelerin rolü, sessiz istifanın önlenmesinde özel bir önem taşımaktadır. Destekleyici liderlik anlayışı, çalışanların psikolojik güvenliğini artırmakta ve duygusal tükenmişliğin olumsuz etkilerini azaltabilmektedir. Hemşire liderlerin, hemşirelerin bireysel ve mesleki özelliklerini tanımaları, ahlaki dayanıklılık ve duygusal zekâyı destekleyen uygulamaları teşvik etmeleri ve iş yerinde mobbing ile şiddete karşı sıfır tolerans politikaları benimsemeleri önerilmektedir (Galanis ve ark., 2023;).

Sessiz istifa olgusunun sağlık sektöründe daha derinlemesine incelenmesine ihtiyaç vardır. Farklı ülkeler ve sağlık sistemlerini kapsayan karşılaştırmalı

araştırmalar, kültürel ve yönetsel değişkenlerin sessiz istifa üzerindeki etkilerini daha açık biçimde ortaya koyabilir. Ayrıca nicel bulguları nitel verilerle destekleyen çok yöntemli araştırma tasarımları, hemşirelerin sessiz istifaya yönelim süreçlerinin daha bütüncül bir çerçevede anlaşılmasına katkı sağlayacaktır (Galanis ve ark., 2025; Toska ve ark., 2025).

Sonuç olarak sessiz istifa, hemşirelik mesleğinde yalnızca bireysel bir tutum değil; örgütsel yapıların, liderlik anlayışlarının ve çalışma yaşamı koşullarının bir yansıması olarak değerlendirilmelidir. Bu olgunun önlenmesi, ancak çalışma yaşam kalitesini merkeze alan, katılımcı, adil ve duyarlı bir yönetişim anlayışıyla mümkün olacaktır. Böyle bir yaklaşım, hem sağlık çalışanlarının refahını artıracak hem de hasta güvenliği ve bakım kalitesinin sürdürülebilirliğine önemli katkılar sağlayacaktır (Toska ve ark., 2025).

8.KAYNAKÇALAR

- Aiken, L. H., Sermeus, W., Van den Heede, K., Sloane, D. M., Busse, R., McKee, M., & Kutney-Lee, A. (2012). Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross-sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. *BMJ*, *344*, e1717.
- Alami, R., Stachowicz-Stanusch, A., Agarwal, S., & Al Masaeid, T. (2024). Predicting quiet quitting: Machine learning insights into silent resignations in the healthcare industry. *Journal of Ecohumanism*, *3*(4), 3444–3462.
- Allas, T., & Mugayar-Baldocchi, M. (2024). The hidden costs of quiet quitting, quantified. *McKinsey & Company*. <https://www.mckinsey.com/uk/our-insights/the-hidden-costs-of-quiet-quitting-quantified>. Erişim Tarihi:28.12.2025.
- Allen, D. G., Bryant, P. C., & Vardaman, J. M. (2010). Retaining talent: Replacing misconceptions with evidence-based strategies. *Academy of Management Perspectives*, *24*(2), 48–64.
- Allen, N. J., & Meyer, J. P. (1991). A three-component conceptualization of organizational commitment. *Human Resource Management Review*, *1*(1), 61–89.
- Alshalawi, S., Aljedaani, S., Fintyanh, D., Salim, S., Fairaq, W., & Refaei, S. (2025). The effect of Nurse–Patient communication on patient satisfaction in the emergency department;12(1):1-11.
- Altuntaş, S., Korkmaz, A. Ç., & Seren, A. K. H. (Eds.). (2024). *Hemşirelikte örgütsel davranış: Güncel yaklaşım ve yönelimler*. Akademisyen Kitabevi.
- Austin, C. L., Saylor, R., & Finley, P. J. (2017). Moral distress in physicians and nurses: Impact on professional quality of life and turnover. *Psychological Trauma*, *9*(4), 399–406.
- Avolio, B. J., Walumbwa, F. O., & Weber, T. J. (2009). Leadership: Current theories, research, and future directions. *Annual Review of Psychology*, *60*, 421–449.
- Bakker, A. B., & Demerouti, E. (2007). The job demands–resources model: State of the art. *Journal of Managerial Psychology*, *22*(3), 309–328.
- Bakker, A. B., & Demerouti, E. (2017). Applying the job demands–resources model: A “how to” guide to measuring and tackling work engagement and burnout. *Organizational Dynamics*, *46*(2), 120–132.
- Bellet, C. S., De Neve, J. E., & Ward, G. (2024). Does employee happiness have an impact on productivity? *Management Science*, *70*(3), 1656–1679.
- Boy, Y., & Sürmeli, M. (2023). Quiet quitting: A significant risk for global healthcare. *Journal of Global Health*, *13*, 03014.

- Centers for Disease Control and Prevention. (2023, October 24). Health workers face a mental health crisis. <https://www.cdc.gov/vitalsigns/health-worker-mental-health/index.html>. Erişim Tarihi: 26.12.2025.
- Chen, H., Li, G., Li, M., Lyu, L., & Zhang, T. (2018). A cross-sectional study on nurse turnover intention and influencing factors in Jiangsu Province, China. *International Journal of Nursing Sciences*, 5(4), 396–402.
- Cheung, T., Lee, P. H., & Yip, P. S. F. (2023). Work engagement, burnout and intention to leave among nurses after the COVID-19 pandemic. *Journal of Nursing Management*, 31(4), 987–995.
- Colquitt, J. A. (2001). On the dimensionality of organizational justice: A construct validation of a measure. *Journal of Applied Psychology*, 86(3), 386–400.
- Çaylak, E., & Altuntaş, S. (2017). Organizational silence among nurses: The impact on organizational cynicism and intention to leave work. *Journal of Nursing Research*, 25(2), 90–98.
- Çimen, A. İ., & Yılmaz, T. (2023). Sessiz istifa ne kadar sessiz. *Sakarya Üniversitesi İşletme Enstitüsü Dergisi*, 5(1), 27–33.
- Dall’Ora, C., Ball, J., Recio-Saucedo, A., & Griffiths, P. (2020). Burnout in nursing: A theoretical review. *Human Resources for Health*, 18(1), Article 41.
- Demir, H., & Dinç, S. (2024). Evaluation of the relationship between communication skills and psychosocial care skills of nurses. *Journal of Nursology*, 27(3), 195–201.
- Dirks, K. T., & Ferrin, D. L. (2002). Trust in leadership: Meta-analytic findings and implications for research and practice. *Journal of Applied Psychology*, 87(4), 611–628.
- Frogner, B. K., & Dill, J. S. (2022). Tracking turnover among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *JAMA Health Forum*, 3(4), e220371.
- Galanis, P., Moisoglou, I., Katsiroumpa, A., Gallos, P., Kalogeropoulou, M., Meimeti, E., & Vraka, I. (2025). Workload increases nurses’ quiet quitting, turnover intention, and job burnout: Evidence from Greece. *AIMS Public Health*, 12(1), 44–55.
- Galanis, P., Moisoglou, I., Malliarou, M., Papathanasiou, I. V., Katsiroumpa, A., Vraka, I., Siskou, O., Konstantakopoulou, O., & Kaitelidou, D. (2024). Quiet quitting among nurses increases their turnover intention: Evidence from Greece in the post-COVID-19 era. *Healthcare*, 12(1), 79.
- Galanis, P., Moisoglou, I., Malliarou, M., Papathanasiou, I. V., Katsiroumpa, A., Vraka, I., ... & Kaitelidou, D. (2023). Quiet quitting among nurses increases their turnover intention: Evidence from Greece in the post-COVID-19 era. In *Healthcare* ;12(1), 79.

- Gökkaya, D. (2024). İşe bağlı duygusal tükenmişliğin sessiz istifa üzerine etkisinde çalışma yaşam kalitesinin aracılık rolü: Sağlık çalışanlarında bir araştırma. *Business & Management Studies: An International Journal*, 12(3), 644–662.
- Gökkaya, D. (2024). İşe bağlı duygusal tükenmişliğin sessiz istifa üzerine etkisinde çalışma yaşam kalitesinin aracılık rolü: Sağlık çalışanlarında bir araştırma. *Business & Management Studies: An International Journal*, 12(3), 644-662.
- Gözlü, K. (2023). Tükenmişlik bağlamında yeni bir kavram olarak sessiz istifa ve sağlık sektöründeki etkileri. *Meyad Akademi*, 4(2), 213–241.
- Gün, İ., Çetinkaya Kutun, F., & Söyük, S. (2025). Mediating effect of turnover intention on the relationship between job burnout and quiet quitting in nurses. *Journal of Advanced Nursing*, 81(10), 6569–6577.
- Gürer, A., Solmaztürk, A. B., & Gökçe, F. (2024). Sessiz istifa: Literatür incelemesi. *Toplum ve Kültür Araştırmaları Dergisi*, (13), 1-41.
- Harter, J. (2022). Quiet quitting is really about bad management. *Gallup Workplace Insights*. Retrieved from <https://www.gallup.com/workplace>. Erişim Tarihi: 27.12.2025.
- Hom, P. W., Lee, T. W., Shaw, J. D., & Hausknecht, J. P. (2017). One hundred years of employee turnover theory and research. *Journal of Applied Psychology*, 102(3), 530–545.
- Hungerford, C., Jackson, D., & Cleary, M. (2024). Quiet quitting, resentment and other forms of disengagement: What are the answers for nurses? *Journal of Advanced Nursing*, 81(6), 2855–2857.
- Kang, J., Kim, H., & Cho, O. H. (2023). Quiet quitting among healthcare professionals in hospital environments: A concept analysis and scoping review protocol. *BMJ Open*, 13(11), e077811.
- Karrani, M. A., Bani-Melhem, S., & Mohd-Shamsudin, F. (2024). Employee quiet quitting behaviours: conceptualization, measure development, and validation. *The Service Industries Journal*, 44(3-4), 218-236.
- Klotz, A. C. (2021). The Great Resignation: How employers drove workers to quit. *The Conversation*. Retrieved from <https://theconversation.com>. Erişim Tarihi: 27.12.2025.
- Liu-Lastres, B., Karatepe, O. M., & Okumus, F. (2024). Combating quiet quitting: implications for future research and practices for talent management. *International Journal of Contemporary Hospitality Management*, 36(1), 13-24.

- Macit, G., & Erdem, R. (2020). Örgütsel sessizliğe dair kavramsal bir inceleme. *Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 18(2), 93-114.
- Mahand, T., & Caldwell, C. (2023). Quiet quitting: Causes and opportunities. *Business and Management Research*, 12(1), 9–19.
- Maslach, C., & Leiter, M. P. (2016). Understanding the burnout experience: Recent research and its implications for psychiatry. *World Psychiatry*, 15(2), 103–111.
- Meyer, J. P., & Allen, N. J. (1991). A three-component conceptualization of organizational commitment. *Human Resource Management Review*, 1(1), 61–89.
- Moisoglou, I., Katsiroumpa, A., Katsapi, A., Konstantakopoulou, O., & Galanis, P. (2025). Poor nurses' work environment increases quiet quitting and reduces work engagement: A cross-sectional study in Greece. *Nursing Reports*, 15(1), 19.
- Montgomery, A., & Lainidi, O. (2022). Understanding the link between burnout and sub-optimal care: Why should healthcare education be interested in employee silence? *Frontiers in Psychiatry*, 13, 818393.
- Morrison, E. W., & Milliken, F. J. (2000). Organizational silence: A barrier to change and development in a pluralistic world. *Academy of Management Review*, 25(4), 706–725.
- Morrison, E. W., & Robinson, S. L. (1997). When employees feel betrayed: A model of how psychological contract violation develops. *Academy of Management Review*, 22(1), 226–256.
- Ochis, K. (2024). Generation Z and “Quiet Quitting”: Rethinking onboarding in an era of employee disengagement. *Multidisciplinary Business Review*, 17(1), 83-97.
- Organ, D. W. (1988). *Organizational citizenship behavior: The good soldier syndrome*. Lexington Books. Erişim Tarihi: 26.12.2025.
- Özcan, E., & İlman Yaltagil, E. (2024). Sağlıkta sessiz istifanın nedenleri ve çözüm yolları. *İşletme Araştırmaları Dergisi*, 16(2), 919–935
- Colquitt, J. A. (2001). On the dimensionality of organizational justice: A construct validation of a measure. *Journal of Applied Psychology*, 86(3), 386–400.
- Poon, Y. S. R., Lin, Y. P., Griffiths, P., Yong, K. K., Seah, B., & Liaw, S. Y. (2022). A global overview of healthcare workers' turnover intention amid COVID-19 pandemic: a systematic review with future directions. *Human resources for health*, 20(1), 70.
- Queijo Couto, C., & Rodríguez Canle, N. M. (2023). *Psychosocial risks and silent resignation in nurses during pandemic: A literature review*. In Proceedings

- of the International Conference on Occupational Risk Prevention (pp. 271–277).
- Rinaldi, S., & Pomarolli, E. (2025). Quiet quitting among nurses: A case study in a Northern Italian hospital. *Nursing Reports*, 15(7), 239.
- Rossi, M. F., Beccia, F., Gualano, M. R., & Moscato, U. (2024). Quiet quitting: The need to reframe a growing occupational health issue. *Social Work*, 69(3), 313–315.
- Saks, A. M. (2006). Antecedents and consequences of employee engagement. *Journal of Managerial Psychology*, 21(7), 600–619.
- Schaufeli, W. B. (2017). Applying the job demands–resources model: A “how to” guide to measuring and tackling work engagement and burnout. *Organizational Dynamics*, 46(2), 120–132.
- Sull, D., Sull, C., & Zweig, B. (2022). Toxic culture is driving the Great Resignation. *MIT Sloan Management Review*, 63(2), 1–9.
- Şen H, Yurtsever D, Polat Ş. (2024). Sessiz istifa ve sessiz işten çıkarma ölçeklerinin Türkçede geçerlik ve güvenilirlik çalışması: Hemşireler üzerinde bir araştırma. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*;11(2),344-353.
- Şen, H. (2025). A systematic review of quiet quitting in the health sector. *OPUS Journal of Society Research*, 22(3), 391–404.
- Tangirala, S., & Ramanujam, R. (2008). Employee silence on critical work issues: The cross-level effects of procedural justice climate. *Personnel Psychology*, 61(1), 37–68.
- Toska, A., Dimitriadou, I., Togas, C., Nikolopoulou, E., Fradelos, E. C., Papatthasiou, I. V., ... & Saridi, M. (2025). Quiet quitting in the hospital context: Investigating conflicts, organizational support, and professional engagement in Greece. *Nursing Reports*, 15(2), 38.
- Tosun, N., & Akay, A. C. (2024). Adanmışlıktan sessizliğe, sessizlikten vazgeçişe: Sağlık çalışanlarında sessiz istifa üzerine kavramsal bir çerçeve. *Sakarya Üniversitesi İşletme Enstitüsü Dergisi*, 5(2), 156–170.
- West, C. P., Dyrbye, L. N., Erwin, P. J., & Shanafelt, T. D. (2016). Interventions to prevent and reduce physician burnout: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 388(10057), 2272–2281.
- WHO. (2020). Patients safety: Global action on patients safety. Erişim Tarihi: 26.12.2025.
- Yılmaz, K. (2024). Örgütlerde sessiz istifa: Kavramsal bir çözümleme ve Türkiye’de yapılan araştırmaların değerlendirilmesi. *MANAS Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 13(4), 1395–1410.

- Zenger, J., & Folkman, J. (2022). Quiet quitting is about bad bosses, not bad employees. *Harvard Business Review*, 31.
- Zohra, B., & Sabrina, K. (2022). Organizational silence (Basic concepts and its effects). *International Journal of Economic Performance*,2(5).
- Zuzelo, P. R. (2023). Discouraging quiet quitting: Potential strategies for nurses. *Holistic Nursing Practice*, 37(3), 174–175.



BÖLÜM 74

Tıbbi Biyokimya Araştırmalarında 'Bench-to-Bedside' Yaklaşımı: Hücre Kültüründen Moleküler Analizlere Metodolojik Entegrasyon

Hasan Ulusal¹

1. Sağlık Bilimleri Araştırmalarında Metodolojik Entegrasyon ve Bütüncül Yaklaşım

Sağlık bilimleri ve translasyonel tıp araştırmaları, kompleks biyolojik sistemlerin moleküler dinamiklerini aydınlatmak amacıyla sürekli bir metodolojik evrim içerisinde. Geleneksel yaklaşımlar genellikle spesifik bir yolak veya molekül üzerine yoğunlaşırken, modern tıbbi biyokimya araştırmaları "hücreden moleküle, molekülden fonksiyona" uzanan bir doğrulama silsilesini zorunlu kılmaktadır (Sackett, Rosenberg, Gray, Haynes ve Richardson, 1996). Bu bağlamda, *in vitro* modellerin sunduğu kontrollü mikroçevre ile moleküler analizlerin sağladığı kantitatif verilerin entegrasyonu, elde edilen bulguların güvenilirliğini ve klinik yansımaları doğrudan etkilemektedir.

1.1. In Vitro Modeller ve Hücresel Yanıtın Standardizasyonu

Hücre kültürü teknikleri, hastalık patogenezinin moleküler mekanizmalarını incelemek ve potansiyel terapötik ajanların etkilerini test etmek için vazgeçilmez bir platform sunar. Ancak, *in vitro* çalışmalarda elde edilen verilerin kalitesi; hücre hattının seçimi, pasaj sayısı ve kullanılan medyumun bileşimi gibi kritik parametrelerin standardizasyonuna bağlıdır (Freshney, 2016). Literatürde, özellikle nörodejeneratif süreçlerin incelendiği SH-SY5Y gibi hücre modellerinde, MPP+ gibi nörotoksinlerle oluşturulan hasarın biyokimyasal karşılığı, araştırmanın metodolojik iskeletini oluşturur. Bu modellerde antioksidan kapasitenin restorasyonu ve hücresel hayatta kalma mekanizmaları, mikroçevredeki küçük değişimlerin bile metabolik yanıtı dramatik şekilde farklılaştırabildiğini göstermektedir (Xicoy, Wieringa ve Martens, 2017).

1.2. Gen Ekspresyonundan Fonksiyonel Proteine: Veri Doğrulama Zinciri

Bir biyobelirtecini veya terapötik yanıtın belirlenmesinde sadece mRNA düzeyindeki değişimlerin (RT-qPCR) izlenmesi, biyolojik sistemlerin karmaşıklığı nedeniyle çoğu zaman eksik kalmaktadır. Post-transkripsiyonel

¹ Doç. Dr., Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-3890-2088

regülasyonlar, protein sentez hızı ve yarı ömür farklılıkları, mRNA düzeyleri ile fonksiyonel protein konsantrasyonları (ELISA) arasında her zaman lineer bir korelasyon olmadığını kanıtlamaktadır (Maier, Güell ve Serrano, 2009). Bu nedenle, metodolojik bir yaklaşımın gücü; gen ekspresyon verilerinin proteomik düzeyde doğrulanması ve ardından bu proteinlerin veya enzimlerin katalitik aktivitelerinin spektrofotometrik yöntemlerle kantifiye edilmesinden gelmektedir (Bustin ve ark., 2009).

1.3. Analitik Güvenilirlik ve Girişim Faktörleri

Metodolojik yaklaşımların başarısı, sadece sofistike tekniklerin kullanılmasına değil, aynı zamanda bu tekniklerin limitasyonlarının ve analitik girişim (interferans) faktörlerinin yönetimine dayanır. Özellikle spektrofotometrik ölçümlerde numunenin niteliği ve reaksiyon kinetiği veri hassasiyetini etkilerken; ELISA gibi immünokimyasal yöntemlerde "matriks etkisi" olarak tanımlanan fenomene karşı önlem alınması, biyoistatistiksel anlamlılığın korunması açısından kritiktir (Tate ve Ward, 2004).

Bu bölümde, tıbbi biyokimya araştırmalarında yaygın olarak kullanılan hücre kültürü, PCR, ELISA ve spektrofotometrik yöntemler, birbirini tamamlayan bir "analitik iş akışı" içerisinde ele alınacaktır. Metodolojik entegrasyonun sunduğu bu bütüncül bakış açısı, sağlık bilimlerinde çalışan araştırmacıların daha dirençli (robust) ve tekrarlanabilir veriler elde etmelerine rehberlik etmeyi hedeflemektedir.

2. HÜCRE KÜLTÜRÜ TASARIMI VE STANDARDİZASYON

Sağlık bilimlerinde metodolojik bir kurgunun başarısı, incelenen biyokimyasal yanıtın hangi model üzerinde simüle edildiğine doğrudan bağlıdır. Tıbbi biyokimya araştırmalarında hücre kültürü, kompleks *in vivo* süreçleri hücresel ve moleküler düzeyde izole ederek, değişkenler üzerinde kontrol sağlama imkânı sunan kritik bir platformdur. Ancak bu platformun sunduğu verilerin güvenilirliği, katı bir standardizasyon protokolünün varlığına bağlıdır (Freshney, 2016).

2.1. Hücre Kültüründe Model Seçimi

Metodolojik tasarımın ilk basamağı, araştırmanın hipotezine uygun hücresel modelin belirlenmesidir. Araştırmacılar genellikle primer hücre kültürü ile sürekli (immortalize) hücre hatları arasında bir seçim yapmak zorundadır. Primer hücreler, doku özgünlüğünü ve genetik profili en sadık şekilde yansıtsalar da, sınırlı pasaj ömürleri ve izolasyon zorlukları nedeniyle yüksek varyasyon riski taşırlar. Öte yandan, insan nöroblastoma kaynaklı **SH-SY5Y** gibi hücre hatları, özellikle nörotoksisite ve nörodejenerasyon çalışmalarında "altın standart" kabul edilir (Xicoy, Wieringa ve Martens, 2017).

Buna karşın, SH-SY5Y hücrelerinin kullanımında metodolojik bir yol ayrımı mevcuttur: Proliferatif (diferansiye olmamış) hücreler mi, yoksa nöronal fenotipe dönüştürülmüş hücreler mi kullanılmalıdır? Diferansiye edilmemiş hücreler yüksek bölünme kapasitesine sahipken, retinoik asit (RA) veya beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) ile indüklenen diferansiyasyon süreci; aksonal uzama, dopaminerjik belirteçlerin ekspresyonu ve sinaptik protein artışı ile sonuçlanarak nörodejeneratif süreçlerin daha gerçekçi simüle edilmesini sağlar (Shipley, Mangold ve Szpara, 2016).

2.2. Sitotoksosite Analizleri ve Model Optimizasyonu

In vitro hastalık modellerinde hasar yapıcı ajanın doz-yanıt (dose-response) eğrisinin belirlenmesi, çalışmanın en kritik analitik aşamasıdır. Sitotoksosite testleri seçilirken, testin ölçtüğü biyolojik parametre ile kullanılan ajanın potansiyel etkileşimi göz önünde bulundurulmalıdır (Adan, Kiraz ve Baran, 2016).

- **Metabolik Aktivite Bazlı Testler (MTT, XTT, WST-1):** Bu yöntemler, mitokondriyal dehidrogenaz enzim aktivitesine dayanır. Ancak, metodolojik bir uyarı olarak, tetrazolyum bazlı testler her zaman hücre canlılığını doğru yansıtmayabilir (Taşkın ve ark., 2020). Özellikle test edilen bileşiklerin (örneğin antioksidanlar veya polifenoller) tetrazolyum tuzlarıyla doğrudan etkileşime girerek enzim aktivitesinden bağımsız renk değişimi oluşturması, "yalancı pozitif" canlılık sonuçlarına yol açabilir. Bu durum, verilerin yapay olarak yüksek çıkmasına ve hatalı yorumlanmasına neden olabileceği için ATP Assay gibi farklı temelli yöntemler seçilebilir (Taşkın ve ark., 2020).
- **Membran Bütünlüğü Testleri (LDH Salınımı):** Hücre ölümü sonucu stoplazmik laktat dehidrogenazın (LDH) medyuma sızmasını ölçer. Akut nekrotik hasarın belirlenmesinde oldukça hassastır ancak erken evre apoptozu yakalamada yetersiz kalabilir.
- **ATP Bioluminescence Assay:** Canlı hücrelerdeki hücre içi ATP miktarını ölçen bu yöntem, sitotoksosite analizlerinde en hassas yaklaşımlardan biridir. ATP düzeyi, hücre canlılığının ve metabolik kapasitenin doğrudan bir göstergesidir; hücre ölümü başladığında ATP sentezi durur ve mevcut ATP hızla yıkılır (Riss ve ark., 2016).

Metodolojik bir rehber olarak, canlılık verilerinin en az iki farklı prensibe dayanan (örneğin hem ATP miktarını ölçen bir test hem de membran hasarını ölçen LDH gibi) test kombinasyonu ile doğrulanması, verilerin bilimsel gücünü (robustness) arttıracaktır.

2.3. Teknik Limitasyonlar ve Kalite Kontrol

Hücre kültürü çalışmalarında tekrarlanabilirliği tehdit eden unsurların başında "pasaj etkisi" gelmektedir. Yüksek pasaj sayıları (genellikle 20 ve üzeri), hücrelerin reseptör yoğunluğunda ve sinyal iletim kapasitesinde kalıcı değişimlere (fenotipik sürüklenme) yol açar (Geraghty ve ark., 2014). Ayrıca, serum (FBS) partileri arasındaki varyasyonlar ve fark edilemeyen mikoplazma kontaminasyonları, hücresel metabolizmayı kökten değiştirebilir. Deneylerin logaritmik büyüme fazında gerçekleştirilmesi ve hücre yoğunluğunun (confluency) kontrol altında tutulması analitik bir zorunluluktur.

3. TRANSKRİPSİYONEL ANALİZLER: REAL-TIME PCR (RT-qPCR) UYGULAMALARI

Hücresel modellerde gözlemlenen biyokimyasal ve morfolojik değişimlerin moleküler mekanizmalarını aydınlatmak, gen ekspresyon düzeyindeki değişimlerin doğru analiz edilmesini gerektirir. Kantitatif Real-Time PCR (RT-qPCR), yüksek hassasiyeti ve dinamik aralığı sayesinde transkripsiyonel analizlerde vazgeçilmez bir araçtır. Ancak bu yöntemin sunduğu verilerin biyolojik gerçekliği yansıtması; RNA izolasyonunun saflığından, termal döngü parametrelerinin optimizasyonuna kadar uzanan titiz bir metodolojik silsileye bağlıdır (Bustin ve ark., 2009).

3.1. Hücreden Moleküle: RNA İzolasyon Stratejileri ve Kritik Kontrol Noktaları

Transkripsiyonel analizin başarısı, başlangıç materyali olan toplam RNA'nın (total RNA) kalitesiyle sınırlıdır. Hücre kültürü örneklerinde (örneğin SH-SY5Y veya diğer adherent hatlar) RNA izolasyonu, hücrelerin hızla lize edilip endojen RNaz enzimlerinin inaktive edilmesini gerektiren zamana karşı bir yarışır.

- **Lizis ve Faz Ayrımı:** Yaygın olarak kullanılan asidik fenol-kloroform (Guanidinyum tiosiyanat bazlı) yöntemi, protein ve DNA'yı RNA'dan ayırmada yüksek verim sağlar. Ancak, özellikle "interphase" tabakasından kaynaklanabilecek genomik DNA kontaminasyonu, RT-qPCR sonuçlarında "yalancı pozitif" artışlara neden olan en temel metodolojik hatadır.
- **Kolon Bazlı Saflaştırma:** Silika membran teknolojisi, RNA'nın seçici bağlanmasını sağlayarak organik çözücü kalıntısı (fenol vb.) riskini minimize eder.
- **Saflık ve Bütünlük (Integrity) Kriterleri:** İzolasyon sonrası A260/A280 oranının 1.8-2.1 aralığında olması protein saflığı; A260/A280 oranının 2.0 üzerinde olması ise tuz kontaminasyonunun yokluğu açısından teyit edilmelidir (Taylor ve ark., 2011).

3.2. PCR Program Mantığı ve Termal Döngü Dinamikleri

RT-qPCR, floresan sinyali her döngüde (real-time) ölçerek DNA amplifikasyonunu takip eder. Bu sürecin kalbi, üç aşamalı termal döngü optimizasyonunda yatar:

1. **Denatürasyon (95°C):** Çift zincirli yapının açılmasıdır. Süre, hedeflenen bölgenin GC içeriğine göre optimize edilmelidir.
2. **Annealing (Bağlanma):** Reaksiyonun spesifitesini belirleyen en kritik adımdır. Primerlerin erime sıcaklığına (T_m) bağlı olarak belirlenen bu sıcaklıkta oluşabilecek 1-2°C'lik bir sapma bile, primer-dimer oluşumuna veya non-spesifik bağlanmalara yol açarak verimliliği düşürür (Bustin ve Huggett, 2017).
3. **Elongasyon (Uzama):** DNA polimerazın aktivite gösterdiği ve florisil sinyalin kaydedildiği aşamadır.

3.3. Metodolojik Validasyon: Erime Eğrisi ve Normalizasyon

Sadece "Ct" değerlerini elde etmek analiz için yeterli değildir; bu değerlerin biyolojik olarak anlamlandırılması için iki temel validasyon zorunludur:

- **Melt Curve (Erime Eğrisi) Analizi:** Amplifikasyon sonunda sıcaklığın kademeli artırılmasıyla elde edilen bu eğride tek bir pik görülmesi, reaksiyonun spesifik olduğunu ve sadece hedeflenen ürünün çoğaltıldığını kanıtlar. Birden fazla pik, deneyin metodolojik olarak geçersiz olduğunu göstergesidir.
- **Referans Gen (Housekeeping) Seçimi:** Hücre tipine ve deneysel uyarana göre stabilitesi kanıtlanmış (örn. *GAPDH*, *ACTB*, *18S rRNA*) en az iki referans genin geometrik ortalaması üzerinden normalizasyon yapılmalıdır (Vandesompele ve ark., 2002).

Tüm bu süreçlerin, uluslararası bir standart olan MIQE kılavuzuna göre raporlanması, araştırmanın şeffaflığı ve tekrarlanabilirliği açısından analitik bir zorunluluktur (Bustin ve ark., 2009).

4. PROTEİN DÜZEYİNDE FONKSİYONEL DOĞRULAMA: ELISA VE İMMÜNOKİMYASAL TEKNİKLER

Moleküler araştırmalarda gen ekspresyon düzeyindeki (mRNA) değişimler, post-transkripsiyonel modifikasyonlar ve protein yarı ömrü gibi faktörler nedeniyle her zaman fonksiyonel protein miktarıyla korelasyon göstermeyebilir. Bu nedenle, bir biyobelirtecini veya terapötik yanıtın kesinliği, protein düzeyinde yapılacak kantitatif analizlerle mükürlenmelidir. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), antijen-antikor özgünlüğünü enzim temelli bir sinyal amplifikasyonu ile birleştiren, protein analizlerinde "altın standart" kabul edilen bir metodolojidir (Aydin, 2015).

4.1. ELISA Teknikleri

Araştırmanın amacına ve hedef molekülün niteliğine göre seçilecek teknik, testin hassasiyetini ve özgünlüğünü belirler:

- **Direkt ELISA:** Antijenin doğrudan plak yüzeyine bağlandığı ve enzimle işaretlenmiş bir primer antikor ile saptandığı yöntemdir. Hızlı taramalar için uygun olsa da özgünlüğü kısıtlıdır (Engvall & Perlmann, 1971).
- **İndirekt ELISA:** Antijenin plağa bağlanmasını takiben, önce işaretlenmemiş bir primer antikorun, ardından bu antikora özgü enzim işaretli bir sekonder antikorun eklendiği formattır. Serumdaki antikor cevabını ölçmek için yüksek hassasiyet sunar (Lequin, 2005).
- **Sandviç ELISA:** Hedef proteinin iki farklı antikor (yakalama ve tespit antikoru) arasına sıkıştırıldığı yöntemdir. Antijenin iki farklı epitopundan tanınması nedeniyle en yüksek özgünlüğe sahiptir (Sakamoto ve ark., 2018).
- **Kompetitif (Yarışmalı) ELISA:** Örnekteki antijen ile standart antijenin sınırlı sayıdaki antikor bağlama bölgeleri için yarıştığı formattır. Küçük moleküllerin (ilaçlar, hormonlar) analizi için en uygun yaklaşımdır (Zubair ve ark., 2023).

4.2. Matriks Etkisi ve Analitik Validasyon

Hücre kültüründen (intra-selüler) veya hücre medyumundan (ekstra-selüler) elde edilen örneklerin analizinde karşılaşılan en büyük metodolojik zorluk "matriks etkisi"dir. Örnek içeriğindeki bileşenler, antikor-antijen bağlanmasını maskeleyerek hatalı sonuçlara yol açabilir (Tate & Ward, 2004).

- **Normalizasyon:** Hücre içi protein ölçümlerinde (lysate), sonuçlar mutlaka toplam protein miktarına (Bradford veya BCA yöntemi ile belirlenen mg protein başına) oranlanarak normalize edilmelidir (Noble & Bailey, 2009).

4.3. İmmünolojik Belirteçlerin Klinik ve Deneysel Önemi

Protein düzeyindeki analizler, hastalık patogenezinin aydınlatılmasında somut kanıtlar sunar. Deneysel modellerde gözlemlenen pro-inflamatuar sitokin (örn. TNF-alpha, IL-1beta) değişimleri, ELISA yöntemiyle kantifiye edilerek sistemik hasarın boyutu netleştirilir (Tabatabaei-Panah ve ark., 2018).

4.4. Veri Analizi ve Standart Eğri Optimizasyonu

ELISA verilerinin doğruluğu, hazırlanan standart eğrinin niteliğine bağlıdır. Genellikle "4-Parameter Logistic (4PL)" regresyon modeli kullanılarak hesaplanan bu eğrilerde, R^2 değerinin 0.99 üzerinde olması beklenir. Analitik

güvenilirliği sağlamak adına her örneğin ikili (doublet) çalışılması ve varyasyon katsayısının (CV%) %10'un altında tutulması bir laboratuvar standardıdır (Findlay & Dillard, 2007)

5. SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEMLERLE ENZİM AKTİVİTESİ VE OKSİDATİF STRES ÖLÇÜMLERİ

Hücrel homeostazis, pro-oksidan üretimi ile anti-oksidan savunma sistemleri arasındaki hassas bir dengeden ibarettir. Bu dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan oksidatif stres; DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve protein karbonilasyonu gibi patolojik süreçleri tetikler. Oksidatif stresin ve ilişkili biyokimyasal değişimlerin belirlenmesi, spektrofotometrik yöntemlerin sunduğu kinetik analiz imkânlarıyla gerçekleştirilir (Halliwell & Gutteridge, 2015).

5.1. Spektrofotometrinin Fiziksel Temelleri: Beer-Lambert Yasası

Spektrofotometrik analizler, bir çözeltildeki analitlerin belirli bir dalga boyundaki elektromanyetik radyasyonu absorbe etme kapasitesine dayanır. Bu kantitatif ilişkinin temeli Beer-Lambert yasası ile açıklanır:

$$A = \epsilon \cdot c \cdot l$$

Burada A absorbansı, epsilon (ϵ) molar absorpsiyon katsayısını ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$), c analitin konsantrasyonunu ($mol \cdot L^{-1}$) ve l ışık yolunun uzunluğunu (cm) temsil eder. Enzim kinetiği ölçümlerinde, substratın ürüne dönüşümü veya bir ko-faktörün (örn. NADPH) tüketimi, zamana karşı absorbans değişimi ($\Delta A/dk$) olarak takip edilir. Modern biyokimya laboratuvarlarında bu yasa, bilinmeyen örneklerin konsantrasyonunun standart eğriler aracılığıyla saptanmasında temel teşkil eder (Swinehart, 1962; Mäntele & Deniz, 2017).

5.2. Antioksidan Savunma Hattı: Enzimatik ve Non-Enzimatik Analizler

- **Süperoksit Dismutaz (SOD):** Süperoksit radikallerinin ($O_2^{\cdot -}$) dismutasyonunu katalizler. Nitro Blue Tetrazolium (NBT) indirgemesinin engellenmesine dayanan yöntemde, 560 nm'de formazan oluşumu izlenir (Beyer & Fridovich, 1987).
- **Katalaz (CAT):** Hidrojen peroksitin (H_2O_2) parçalanma hızı, 240 nm dalga boyunda absorbansın azalmasıyla kinetik olarak takip edilir (Aebi, 1984; Hadwan, 2018).
- **Glutatyon Peroksidaz (GPx):** GSSG'nin GSH'a geri dönüşümü sırasında NADPH tüketilir ve 340 nm absorbans düşüşü kaydedilir (Paglia & Valentine, 1967).
- **Redükte Glutatyon (GSH):** DTNB (Ellman belirteci) ile 412 nm'de ölçülen sarı renkli TNB kompleksi oluşturur (Rahman ve ark., 2006).

5.3. Oksidatif Hasar Belirteçleri: Metodolojik Detaylar ve Mekanizmalar

Oksidatif stresin makromoleküller üzerindeki yıkıcı etkisi, aşağıdaki spesifik parametrelerle derinlemesine analiz edilir:

- **Malondialdehit (MDA) ve Lipid Peroksidasyonu:** Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerce parçalanması sonucu oluşan MDA, Tiyobarbitürik asit (TBA) ile asidik ortamda ve yüksek sıcaklıkta (95-100°C) reaksiyona girer. Oluşan pembe renkli trimetin kompleksi 532 nm'de ölçülür. Bu yöntem, membran bütünlüğünün bozulduğuna dair en yaygın kullanılan kanıttır (Tsikas, 2017).
- **Protein Karbonil Grupları:** Proteinlerin yan zincirlerinin oksidasyonu sonucu oluşan karbonil grupları (aldehit ve ketonlar), 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile reaksiyona sokulur. Oluşan protein hidrazonları 370 nm'de ölçülür. Bu ölçüm öncesinde proteinlerin TCA ile çöktürülmesi ve aseton/etanol ile yıkanması, serbest DNPH girişimini önlemek için kritiktir (Levine ve ark., 1994).
- **Gelişmiş Oksidasyon Protein Ürünleri (AOPP):** Özellikle nötrofil kaynaklı miyeloperoksidaz aktivitesi sonucu oluşan klorlu proteinlerin göstergesidir. Potasyum iyodür varlığında kloramin-T standartlarına karşı 340 nm'de ölçülür. AOPP, protein hasarının kronik ve inflamatuvar bir markeri olarak kabul edilir (Witko-Sarsat ve ark., 1996; Hanasand ve ark., 2012).
- **Sistemik Redoks Dengesi (TAS ve TOS):** Tek tek parametrelerin ölçümü bazen yanıltıcı olabilir; bu nedenle vücudun toplam oksidan yükü (TOS) ve toplam antioksidan kapasitesi (TAS) ölçülerek bir "Oksidatif Stres İndeksi" (OSI) hesaplanır. Ölçümler genellikle ABTS radikali veya ferroz-ferrit dönüşümü üzerinden 415-560 nm aralığında yapılır (Erel, 2004; Erel, 2005).

SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Bu çalışmada ele alınan metodolojik yaklaşımlar, moleküler biyolojinin santral dogmasından hücrel redoks dengesine kadar uzanan geniş bir yelpazede, modern biyotıp araştırmalarının temel direklerini oluşturmaktadır. Gen ekspresyon düzeyindeki değişimlerin (RT-qPCR) belirlenmesiyle başlayan süreç, bu değişimlerin fonksiyonel protein karşılıklarının (ELISA) doğrulanması ve nihayetinde hücrel mikroçevrede yarattığı biyokimyasal sonuçların (Oksidatif Stres ve Enzim Kinetiği) analiz edilmesiyle tamamlanmaktadır.

Bilimsel Entegrasyonun Önemi

Metodolojik bölümler boyunca vurgulandığı üzere, tek bir analiz yöntemi bir biyolojik süreci açıklamakta yetersiz kalmaktadır. mRNA düzeyinde gözlemlenen bir artış, translasyonel kontrol mekanizmaları nedeniyle protein

düzeğine yansımayaabilir; veya miktarı artan bir protein, post-transkripsiyonel modifikasyonlar sonucu inaktif kalabilir. Bu nedenle, genetik verilerin biyokimyasal aktivite ölçüleriyle desteklenmesi, elde edilen bulguların güvenilirliğini (robustness) ve tekrarlanabilirliğini sağlayan en kritik unsurdur (Halliwell & Gutteridge, 2015).

Metodolojik Hassasiyet ve Etik Standartlar

Spektrofotometrik ölçümlerde Beer-Lambert yasasına olan bağıllık, ELISA analizlerindeki 4PL modellemesi ve RT-qPCR'daki normalizasyon stratejileri, sadece teknik detaylar değil; aynı zamanda bilimsel dürüstlüğün ve analitik kesinliğin birer yansımasıdır. Laboratuvar içi ve laboratuvarlar arası varyasyonların (CV%) kontrol altında tutulması, klinik öncesi araştırmaların klinik aşamaya geçişindeki en büyük engel olan "tekrarlanabilirlik krizini" aşmanın tek yoludur (Findlay & Dillard, 2007).

Gelecek Bakış: Omiks ve Hassas Tıp

Gelecekte, bu geleneksel metodolojilerin yüksek verimli "Omiks" teknolojileri (transkriptomik, proteomik ve metabolomik) ile entegrasyonu, hastalıkların moleküler haritasını çok daha detaylı bir şekilde ortaya çıkaracaktır. Ancak teknoloji ne kadar gelişirse gelişsin, Beer-Lambert yasası gibi temel fiziksel prensiplere ve enzim kinetiği gibi klasik biyokimyasal temellere dayanan validasyon çalışmaları, her zaman "altın standart" olma özelliğini koruyacaktır.

Sonuç olarak; bu rehberde sunulan yöntemlerin titizlikle uygulanması, araştırmacıların sadece veri üretmesini değil, aynı zamanda biyolojik sistemlerin karmaşıklığını anlamlandırarak literatüre kalıcı ve güvenilir katkılar sunmasını sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Adan, A., Kiraz, Y., & Baran, Y. (2016). Cell proliferation and cytotoxicity assays. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 17(14), 1213-1221.
<https://doi.org/10.2144/000112598>
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105, 121-126.
[https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3)
- Aydin, S. (2015). A short history of ELISA as a technique: Boundary between the past and present. *Peptides*, 72, 7-15.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.04.012>
- Beyer, W. F., & Fridovich, I. (1987). Assaying superoxide dismutase with conidial germination: A new approach. *Analytical Biochemistry*, 161(2), 559-566.
[https://doi.org/10.1016/0003-2697\(87\)90489-1](https://doi.org/10.1016/0003-2697(87)90489-1)
- Bustin, S. A., Benes, V., Garson, J. A., Hellemans, J., Huggett, J., Kubista, M., ... & Vandesompele, J. (2009). The MIQE guidelines: Minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clinical Chemistry*, 55(4), 611-622. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.112797>
- Bustin, S., & Huggett, J. (2017). qPCR primer design revisited. *Biomolecular Detection and Quantification*, 14, 19-28.
<https://doi.org/10.1016/j.bdq.2017.11.001>
- Engvall, E., & Perlmann, P. (1971). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*, 8(9), 871-874.
[https://doi.org/10.1016/0019-2791\(71\)90454-X](https://doi.org/10.1016/0019-2791(71)90454-X)
- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277-285.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015>
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103-1111.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008>
- Findlay, J. W., & Dillard, R. F. (2007). Appropriate calibration curve fitting in ligand binding assays. *The AAPS Journal*, 9(2), E260-E267.
<https://doi.org/10.1208/aapsj0902029>
- Freshney, R. I. (2016). *Culture of animal cells: A manual of basic technique and specialized applications* (7th ed.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
<https://www.wiley.com/en-us/Culture+of+Animal+Cells>

- Geraghty, R. J., Talbot, S. T., & British Journal of Cancer (2014). Guidelines for the use of cell lines in biomedical research. *British Journal of Cancer*, 111(6), 1021-1046. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.166>
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, USA.
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001>
- Hanasand, M., Omdal, R., Norheim, K. B., Gøransson, L. G., Lura, N. G., & Brede, C. (2012). Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clinica Chimica Acta*, 413(1-2), 200-206.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.01.038>
- Lequin, R. M. (2005). Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clinical Chemistry*, 51(12), 2415-2418.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.051532>
- Levine, R. L., Williams, J. A., Stadtman, E. R., & Shacter, E. (1994). Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods in Enzymology*, 233, 346-357. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(94\)33040-9](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(94)33040-9)
- Maier, T., Güell, M., & Serrano, L. (2009). Correlation of mRNA and protein in complex biological samples. *FEBS Letters*, 583(24), 3966-3973.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.10.036>
- Mäntele, W., & Deniz, E. (2017). UV–VIS absorption spectroscopy: Lambert-Beer reloaded. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 173, 965-968. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.09.037>
- Noble, J. E., & Bailey, M. J. (2009). Quantitation of protein. *Methods in Enzymology*, 463, 73-95. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(09\)63008-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(09)63008-1)
- Nolan, T., Hands, R. E., Ogunkolade, W., & Bustin, S. A. (2013). RT-qPCR: The basics and shipping samples. *Methods in Molecular Biology*, 963, 1-16.
https://doi.org/10.1007/978-1-62703-233-9_1
- Rahman, I., Kode, A., & Biswas, S. K. (2006). Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nature Protocols*, 1(6), 3159-3165.
<https://doi.org/10.1038/nprot.2006.378>
- Riss, T. L., Niles, A. L., Tracy, J. J., & Zakowicz, H. (2016). Cell Viability Assays. In *Assay Guidance Manual*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144065/>
- Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. M., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ*, 312(7023), 71-72. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>
- Sakamoto, S., Putalun, W., Vimolmangkang, S., Phoolcharoen, W., Shoyama, Y., Tanaka, H., & Morimoto, S. (2018). Enzyme-linked immunosorbent assay

- for the quantitative analysis of secondary metabolites in plants: A review. *Journal of Natural Medicines*, 72(1), 32-42. <https://doi.org/10.1007/s11418-017-1144-z>
- Shiple, M. M., Mangold, C. A., & Szpara, M. L. (2016). Differentiation of the SH-SY5Y human neuroblastoma cell line in neuron-like cells. *Journal of Visualized Experiments*, (114), e54310. <https://doi.org/10.3791/53193>
- Swinehart, D. F. (1962). The Beer-Lambert Law. *Journal of Chemical Education*, 39(7), 333. <https://doi.org/10.1021/ed039p333>
- Tabatabaei-Panah, A. S., Abbasi, N., Ghaderian, S. M. H., Hashemi, S. M., Soufi-Zomorrod, M., & Mousavi Majd, S. H. (2018). The role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of diseases. *Journal of Inflammation Research*, 11, 313-325. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071670>
- Taşkın, A., Ulusal, H., Taşkın, S., & Tarakçıoğlu, M. (2020). Tetrazolium-Based Cytotoxicity Tests May Not Always Reflect Accurate Results. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 17(1), 6-12. <https://doi.org/10.35440/hutfd.600652>
- Tate, J., & Ward, G. (2004). Interferences in immunoassay. *The Clinical Biochemist Reviews*, 25(2), 105-120. PMC1904417
- Taylor, S., Wakem, M., Dijkman, G., Alsarraj, M., & Nguyen, M. (2011). A practical approach to RT-qPCR—Publishing data that conform to the MIQE guidelines. *Methods*, 50(4), S1-S5. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2010.01.005>
- Tsikas, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples. *Analytical Biochemistry*, 524, 13-30. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.10.021>
- Vandesompele, J., De Preter, K., Pattyn, F., Poppe, B., Van Roy, N., De Paepe, A., & Speleman, F. (2002). Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biology*, 3(7), research0034-1. <https://doi.org/10.1186/gb-2002-3-7-research0034>
- Witko-Sarsat, V., Friedlander, M., Capeillère-Blandin, C., Nguyen-Khoa, T., Nguyen, A. T., Zingraff, J., ... & Descamps-Latscha, B. (1996). Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney International*, 49(5), 1304-1313. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.186>
- Xicoy, H., Wieringa, B., & Martens, G. J. (2017). The SH-SY5Y cell line in Parkinson's disease research: A systematic review. *Molecular Neurodegeneration*, 12(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0149-0>

Zubair, M., Singh C., & Farhana, A. (2023). Enzyme Linked Immunosorbent Assay.
In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555922/>